

REMERCIEMENTS

*A mon maître Monsieur le Professeur Mellas Nawfel et le chef de service
d'Oncologie Médicale*

*J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement de votre expérience et de
travailler sous votre direction, vous nous avez initié à cette belle et mystérieuse
spécialité, vous étiez de nos coté en toute circonstance et vous nous avez conseillé et
guidé dans notre parcours.*

*Vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et votre
détermination à mener la pédiatrie de l'avant vous valent de l'admiration et du respect
de la part de tous Vous êtes pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans
l'exercice de la profession.*

A mon maître Madame le Professeur

Arifi Samia

*Votre gentillesse, votre modestie et votre compétence se sont couplés à une
pédagogie incomparable*

Nous avons bénéficié au cours du parcours, de votre enseignement précis.

Votre soutien et votre compréhension qui nous ont beaucoup touché,

Je garderai toujours en mémoire vos qualités humaines et professionnelles.

Soyez assuré cher professeur de ma grande estime et profonde gratitude.

A mon maître Madame le Professeur

Benbrahim Zineb

*Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et
l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction et de bénéficier
de votre encadrement tout au long de mon parcours*

*Veillez agréer chère maître, l'expression de ma reconnaissance profonde et
de mes sincères remerciements.*

A mon maître Madame le Professeur

Oualla Karima

Votre compétence incontestable, votre dynamisme, votre rigueur, votre grand savoir faire sont pour nous une source d'inspiration.

C'est l'occasion de vous témoigner mon admiration et mon profond respect.

A mon maître le

Professeur Amaadour Lamiae

Vos qualités pédagogiques et humaines nous ont énormément touchées.

Nous vous remercions vivement pour votre encadrement

Plan

INTRODUCTION	9
Cancer de l'œsophage	11
I. Introduction–épidémiologie :.....	12
II. Diagnostic :	12
1. Interrogatoire :.....	12
2. Examen clinique:.....	13
3. Diagnostic :.....	13
III. Bilan d'extension:.....	15
1. Examen clinique :.....	15
2. Imagerie :	15
IV. Classifications :.....	16
1. Localisations et sous localisations anatomiques :.....	16
2. Classification TNM :	16
3. Classification des cancers superficiels :	20
V. Bilan pré–thérapeutique :	20
1. Bilan préopératoire :.....	20
2. Bilan pré–chimiothérapie :.....	21
VI. Traitement :.....	21
A. Méthodes :.....	21
1. Prise en charge nutritionnelle :	21
3. Radiothérapie :.....	24
4. Chimiothérapie :	25
B. Indications thérapeutiques :	26
1. Cancers superficiels (in situ ou T1– m1 ou m2) :.....	26
2. Cancers invasifs :	26
1. Complications liées à la chirurgie :	33
2. Complications liées à la radiothérapie :.....	33
3. Complications liées à la chimiothérapie :	34
VII. Surveillance.....	36
1. Après traitement curatif :	36
2. Après traitement palliatif :.....	36

VIII. Protocoles thérapeutiques (chimiothérapie) :	37
IX. Arbres décisionnels :	39
X. Références :	41
CANCER DE L'ESTOMAC	43
I. Introduction	44
1. Epidémiologie :	44
2. Facteurs de risque :	44
II. Diagnostic :	45
1. Circonstances de découverte :	45
2. Démarche diagnostique :	46
3. Confirmation du diagnostic :	46
III. Bilan d'extension :	48
1. Examen clinique :	48
2. Examen paraclinique :	48
IV. Classifications :	49
1. CLASSIFICATION TNM :	49
2. CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES :	52
V. Bilan pré-thérapeutique :	53
VI. Traitement :	54
A. Méthodes :	54
1. Traitement endoscopique :	54
2. Chirurgie :	55
3. Etendue de l'exérèse :	55
4. Traitement systémique :	57
5. Radiothérapie :	61
B. Indications thérapeutiques :	64
1. Traitement des cancers superficiels :	64
2. Traitement des stades localisés :	65
3. Traitement des formes localement évoluées et métastatiques :	67
C. Effets indésirables et complications liés aux traitements:	70
1. Complications liées à la chirurgie :	70

2. Complications liées à la radiothérapie :.....	71
3. Complications liées à la chimiothérapie :	72
4. Complications liées au trastuzumab	73
VII. Surveillance :.....	73
1. Surveillance après traitement curatif :	73
2. Surveillance après traitement palliatif :	75
VIII. Protocoles thérapeutiques :	76
IX. Arbres décisionnels :.....	86
X. Références :.....	87
Carcinome hépato-cellulaire	92
I. Introduction :.....	93
II. Diagnostic :	94
1. Circonstances de découverte:	94
2. Paraclinique :	95
III. Classification :	98
IV. Bilan d'extension :.....	98
V. Evaluation du foie non tumoral :.....	99
VI. Bilan pré-thérapeutique :	99
VII. Traitement :.....	100
1. Traitement à visée curative :.....	100
2. Traitement à visée palliative :	102
VIII. Surveillance :.....	113
1. Après transplantation :.....	113
2. Après résection :.....	113
4. Après radiothérapie stéréotaxique ou de conformation :.....	115
5. Après chimioembolisation (avis d'expert).....	115
6. En cas de traitement par sorafénib ou régorafénib (avis d'expert) :	115
IX. Références :.....	116
Cancers des voies biliaires	119
I. Introduction.....	120

1. Epidémiologie :	120
2. Facteurs de risque :	120
II. Diagnostic :	121
1. Circonstances de découverte :	121
2. Démarche diagnostique :	121
3. Imagerie :	122
4. Confirmation du diagnostic :	122
III. Bilan d'extension :	123
1. Examen clinique :	123
2. Examens paracliniques :	123
IV. Classifications :	124
1. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers biliaires intra-hépatiques :	124
2. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou tumeurs de Klatskin) :	126
3. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (au-delà de l'insertion du canal cystique) :	128
4. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus) :	130
5. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers de l'ampoule de Vater :	132
6. Classification japonaise des cancers de l'ampoule de Vater :	133
7. Classification de BISMUTH-CORLETTE :	134
V. Bilan pré-thérapeutique :	135
VI. Traitement :	135
1. Traitement à visée curative :	135
2. Traitement à visée palliative :	138
3. Indications thérapeutiques :	142
VII. Surveillance :	147

VIII. Protocoles thérapeutiques :	148
IX. Arbres décisionnels :	151
X. Références :	153
Cancer du pancréas exocrine	156
I. Introduction :	157
1. Epidémiologie :	157
2. Facteurs de risque :	157
II. Diagnostic :	158
3. Circonstances de découverte :	158
4. Paraclinique :	159
III. Bilan d'extension :	162
IV. Classifications :	164
Classification clinique TNM (8ème édition 2017) :	164
V. Bilan pré-thérapeutique :	167
VI. Traitement :	167
1. Tumeurs d'emblée résécables :	167
2. Tumeurs « bordeline » :	169
3. Tumeurs localement avancées :	170
4. Formes métastatiques :	171
5. Chimiothérapie de deuxième ligne :	172
6. Traitement spécifique des formes rares :	173
7. Soins de support :	173
VII. Indications thérapeutiques :	174
1. Tumeur opérable/résécable d'emblée :	174
2. Tumeurs « bordeline » :	175
3. Tumeurs localement avancées :	176
4. Tumeurs métastatiques :	177
VIII. Principaux effets indésirables :	179
1. Liés au drainage biliaire :	179
2. Liés à la chirurgie :	179
3. Liés à la chimiothérapie :	180

4. Liés à la radiothérapie :	183
IX. Surveillance :	184
1. Surveillance après traitement :	184
2. Surveillance en cours de traitement :	184
X. Protocoles thérapeutiques :	185
XI. Arbres décisionnels :	189
XII. Références :	191
Adénocarcinome de l'intestin grêle	195
I. Introduction :	196
1. Epidémiologie :	196
2. Maladies prédisposantes :	196
II. Diagnostic :	197
1. Circonstances de découverte :	197
2. Paraclinique :	197
III. Bilan d'extension :	197
IV. Classifications :	198
V. Traitement/indications :	200
1. Critères d'opérabilité et de résécabilité :	200
2. Traitement chirurgical :	200
3. Traitement adjuvant :	201
4. Traitement des tumeurs non résécables ou métastatiques :	203
VI. Surveillance :	204
1. Après traitement curatif :	204
2. Au cours d'une chimiothérapie palliative :	204
VII. Arbres décisionnels	205
VIII. Références :	208
Néoplasies neuro-endocrines digestives	210
I. Introduction :	211
II. Explorations pré-thérapeutiques :	211
1. Imagerie :	211

2. Etude anatomopathologique :.....	214
3. Explorations biologiques :.....	218
4. Echocardiographie [14] :.....	219
5. Explorations recommandées dans les TNE métastatiques de primitif inconnu :	220
III. Traitement des TNE bien différenciées:.....	221
1. Traitement des symptômes liés à la sécrétion hormonale :.....	221
2. Traitement des TNE digestives localisées :	223
3. Traitement des TNE métastatiques :	229
IV. Traitement des CNE digestifs peu différenciées :.....	237
1. Généralités concernant les CNE digestifs :	237
2. Traitement des CNE digestifs localisés :.....	237
3. Traitement des CNE digestifs métastatiques :	238
V. Surveillance :	239
1. Situations ne nécessitant pas une surveillance :	239
2. Surveillance des TNE digestives localisées:.....	239
3. Surveillance des TNE digestives métastatiques :.....	239
4. Surveillance des CNE digestifs localisés :	241
5. Surveillance des CNE digestifs métastatiques :.....	241
VI. Protocoles thérapeutiques (chimiothérapie) :	242
VII. Arbres décisionnels :.....	247
VIII. Références :.....	250
RESUME	253

INTRODUCTION

Ce référentiel du service d'oncologie du CHU HASSAN II de Fès contient des standards de prise en charge des cancers digestifs incluant l'oesophage, l'estomac, le carcinome hépato-cellulaire, les voies biliaires, le pancréas, l'intestin grêle et les néoplasies neuroendocrines.

Ces standards sont issus de l'application des recommandations nationales et internationales visant à améliorer la qualité de la prise en charge des patients.

Il est conçu et présenté comme un guide pratique, allant du diagnostic au traitement avec les multiples et nouvelles modalités thérapeutiques.

Ce référentiel a pour objectif d'aider les oncologues:

- à informer le patient des modalités de prise en charge qui peuvent lui être proposées ;
- à préparer le dossier du patient en vue soit d'une validation soit d'une discussion de la stratégie de prise en charge en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) ;
- à connaître les principaux éléments indispensables à une prise en charge de qualité.

Cancer de l'œsophage

I. Introduction–épidémiologie :

- À l'échelle mondiale, le cancer de l'œsophage est au 7^e rang de fréquence parmi les sites de cancer et au 6^e rang par la mortalité [1]. Selon le registre des cancers du grand casablanca, la proportion du cancer de l'œsophage était de 1.1% chez le sexe masculin durant la période d'étude entre 2008 et 2012. Le cancer épidermoïde de l'œsophage est surtout observé en Asie (Chine, Japon, Corée). L'adénocarcinome de l'œsophage, moins fréquent à l'échelle mondiale, est développé dans le bas œsophage sur une muqueuse en métaplasie glandulaire [2], avec cependant une incidence plus élevée chez les Caucasiens.
- Le pronostic du cancer de l'œsophage est sombre du fait d'un diagnostic tardif et du terrain souvent défavorable : intoxication alcool-tabagique ancienne et/ou active, âge avancé, état général précaire avec, dans 12 à 17% des cas un cancer ORL associé.

II. Diagnostic :

Il repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique et la fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies multiples.

1. Interrogatoire :

Les signes et symptômes du cancer de l'œsophage sont les suivants:

- Dysphagie (le symptôme le plus fréquent); initialement pour les solides, puis les liquides (survenant généralement lorsque la lumière œsophagienne <13 mm).
- Perte de poids (le 2^{ème} symptôme le plus fréquent) due à la dysphagie et à l'anorexie.
- Hémorragie digestive (hématémèses /mélénas) (entraînant une anémie ferriprive).
- Douleurs épigastriques ou rétrosternales.

- Douleur osseuse en cas de maladie métastatique.
- Dysphonie (dû à l'atteinte du nerf laryngé récurrent).
- Toux persistante.
- Toux difficile à gérer en rapport avec des pneumonies fréquentes (due à des fistules trachéobronchiques provoquées par envahissement directe de la tumeur à travers la paroi œsophagienne et dans les bronches)

2. Examen clinique:

- Etat général (OMS).
- Hépatomégalie (en rapport avec des métastases hépatiques).
- Adénopathies latéro-cervicales ou sus-claviculaires (en rapport avec des métastases ganglionnaires).
- Evaluer l'état dentaire.

3. Diagnostic :

Les examens d'imagerie utilisés pour le diagnostic et la stadification de la tumeur sont les suivantes:

- **Fibroscopie oeso-gastrique** : permet d'explorer le tube digestif supérieur et de faire des biopsies.
- **Coloration vitale (lugol) et/ou coloration virtuelle** : est recommandée pour la détection, la caractérisation et le bilan d'extension des cancers de l'œsophage superficiels.
- **Echo-endoscopieoesophagienne** (test le plus sensible pour les stades T et N; utilisé en l'absence de d'une maladie M1).

Conduite à tenir diagnostique devant une tumeur œsophagienne

Standard

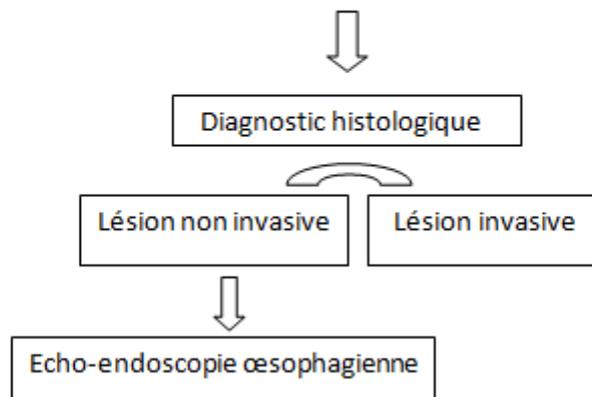
Fibroscopie œsogastrique :

- Localisation de la tumeur par rapport aux arcades dentaires/bouche de Killian.
- Pourcentage de la circonférence atteinte
- Si lésion franchissable : préciser
 - La longueur de la tumeur.
 - La position du cardia.
 - L'état de l'estomac.
- Faire des biopsies multiples.

Recommandation

Coloration vitale :

Recherche d'un cancer synchrone et préciser l'étendue de la lésion



III. Bilan d'extension:

1. Examen clinique :

- **Examen clinique complet** (notamment aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires).
- **Examen ORL avec laryngoscopie indirecte** : recherche d'une 2ème localisation, d'une paralysie récurrentielle (sauf pour les adénocarcinomes du 1/3 inférieur chez les non-fumeurs).

2. Imagerie :

- **Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste** :
 - Chercher les métastases à distance.
 - Envahissement des structures adjacentes.

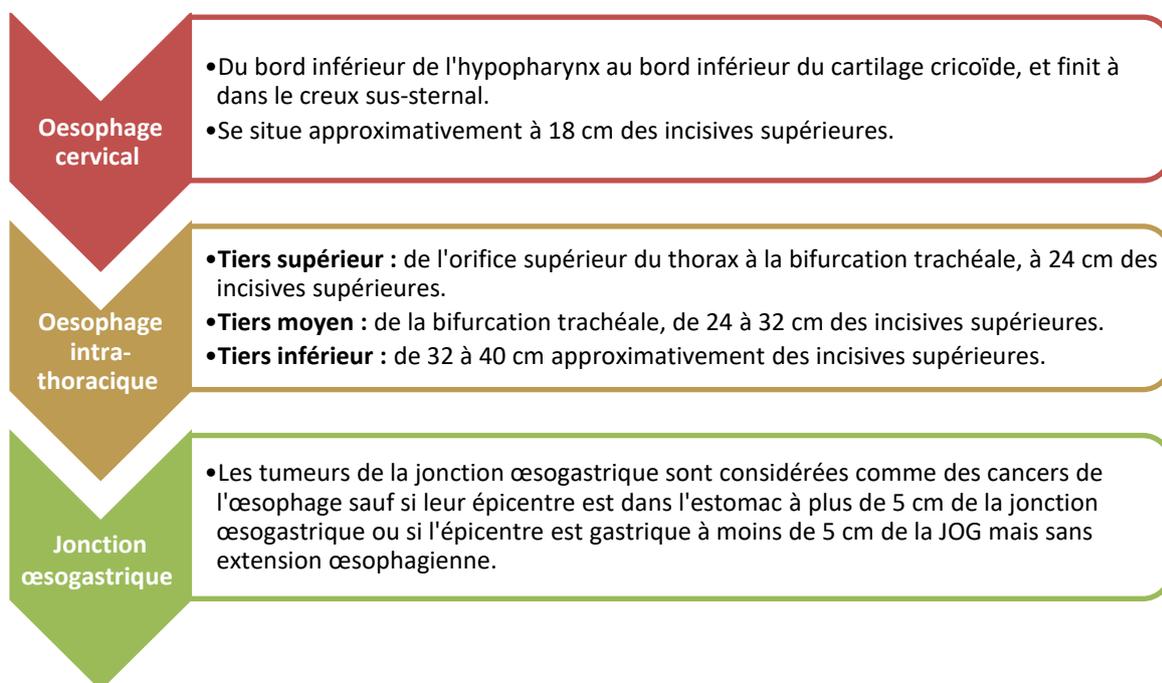
D'autres examens d'imagerie, non systématiques, peuvent être utiles en fonction du tableau clinique :

- **Tomographie par émission de positrons (TEP)** en cas de :
 - Radiothérapie programmée, pour un ciblage précis des sites atteints.
 - Chirurgie programmée pour une tumeur avancée afin d'exclure une contre-indication opératoire.
 - Tumeur limitée pour ne pas manquer une indication de traitement néoadjuvant.
 - Doute sur une lésion secondaire au scanner TAP.
- **Fibroscopie trachéo-bronchique** : si la tumeur est située au niveau ou au-dessus de la carène, pour exclure l'envahissement de la trachée ou des bronches, indiquée pour tous les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes des tiers supérieur ou moyen.

- **TOGD dans les tumeurs non franchissables** : pour préciser l'état de l'estomac.
- **Laparoscopie** : pour les adénocarcinomes localement avancés potentiellement résécables, afin de détecter une maladie métastatique.
- **Echographie cervicale et sus-claviculaire, avec ou sans biopsie à l'aiguille fine** en cas de doute sur des adénopathies.
- **Scintigraphie osseuse, scanner cérébral**, en cas de signes d'appel.

IV. Classifications :

1. Localisations et sous localisations anatomiques :



2. Classification TNM :

En préthérapeutique, la classification de référence est la classification échocendoscopique (usTNM). Elle doit être complétée par la classification tomodensitométrique de Wurtz, modifiée par Bosset et al. (ctTNM), notamment en cas de tumeur non franchissable en échocendoscopie et pour éliminer une maladie métastatique.

Chez les patients opérés, la référence est la classification pTNM de l'UICC (ou ypTNM après traitement néoadjuvant), avec comme nouveautés à retenir :

- les ganglions cervicaux et cœliaques ne sont plus considérés comme métastatiques.
- le nombre de ganglions envahis intervient dans la classification pN.
- les cancers de la jonction, quel que soit le type de Siewert, doivent être classifiés selon la classification pTNM des cancers de l'œsophage.

Annexe 1 : Classification clinique TNM et en stades des tumeurs de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique (8^e édition de la classification AJCC (2017)).

T- Tumeur primitive

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ /dysplasie de haut grade.
T1	T1a : tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse T1b : tumeur envahissant la sous-muqueuse.
T2	Tumeur envahissant la musculature.
T3	Tumeur envahissant l'adventice.
T4	T4a : tumeur envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme. T4b : tumeur envahissant les autres structures adjacentes telles que l'aorte, le corps vertébral ou la trachée.

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	1 ou 2 adénopathies
N2	3 à 6 adénopathies
N3	7 adénopathies envahies ou plus

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Groupement par stade UICC :

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
Stade II	T1	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
Stade IIIB	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stade IVA	T4a	N2	M0
	T4b	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1

3. Classification des cancers superficiels :

Classification japonaise des cancers superficiels

Cancers T1 muqueux

- **m1** : in situ ou dysplasie sévère.
- **m2** : microinvasif = envahissement de la lamina propria.
- **m3** : envahissement de muscularis mucosæ .

Cancers T1 sous-muqueux

- **sm1** : partie superficielle de la sous-muqueuse : 200 mm pour épidermoïdes et 500 mm pour adénocarcinomes.
- **sm2** : partie moyenne.
- **sm3** : partie profonde de la sous-muqueuse.

V. Bilan pré-thérapeutique :

Ce bilan identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options thérapeutiques. Ces éléments guident la décision thérapeutique.

1. Bilan préopératoire :

- État nutritionnel (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie).
- Examen respiratoire (EFR, gazo-métrie).
- Examen cardio-vasculaire (palpation des pouls et recherche de souffles, ECG, échocardiographie et écho-Doppler artériel cervical) ± épreuve d'effort en cas de pathologie coronaire sous-jacente.
- Créatininémie et calcul de la clairance.
- Recherche de signe clinique et biologique de cirrhose.
- Recherche de signes de neuropathie.
- État général (classification OMS, score ASA).
- Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique en préopératoire.

2. Bilan pré-chimiothérapie :

- Si chimiothérapie est envisagée : Échocardiographie et consultation de cardiologie éventuelle pour le 5FU et le cisplatine (hyperhydratation).

VI. Traitement :

A. Méthodes :

1. Prise en charge nutritionnelle :

- Elle représente un élément fondamental tout au long de la prise en charge des cancers de l'œsophage durant les traitements néoadjuvants, la période postopératoire ou après récurrence.
- Une alimentation complémentaire doit être envisagée, avec un nutritionniste, en fonction du bilan nutritionnel clinique et biologique et du calcul de la ration calorique quotidienne. Outre une prothèse œsophagienne, une gastrostomie endoscopique ou radiologique ou une jéjunostomie cœlioscopique seront à discuter.

2. Chirurgie :

a. Critères de non opérabilité et non résécabilité :

Critères de non opérabilité

Contre-indications relatives

- OMS 2
- Perte de poids > 15 %, non récupérée après renutrition.
- Artériopathie sévère non corrigée (stade \geq III).
- Cirrhose non décompensée sans traduction clinique ou biologique.

Contre-indications absolues

- Insuffisance respiratoire sévère (VEMS < 1 L).
- Cirrhose décompensée ou avec présence de signes d'hypertension portale.
- Insuffisance rénale chronique (créatininémie > 1,25 N).
- Infarctus du myocarde datant de moins de 6 mois ou cardiopathie évolutive.
- État général OMS > 2.
- Perte de poids >20% non récupérée après renutrition.

Critères de non résécabilité

Critères de non résécabilité

- Tumeur T4 envahissant les structures médiastinales suivantes : arbre trachéo-bronchique, récurrent, aorte sur plus de 90° de sa circonférence, corps vertébral.
- Tumeur sus-carinaire de plus de 4 cm de diamètre.
- Métastases viscérales.
- Présence d'adénopathies sus-claviculaires et lombo-aortiques .

b. Techniques chirurgicales :

- Suite à la publication des recommandations de la SFCD et l'ACHBT [3], le traitement chirurgical de référence est l'œsophagectomie transthoracique subtotale avec curage ganglionnaire deux champs (médiastinal et abdominal) et médiastinectomie postérieure monobloc (technique de Lewis Santy) pour les tumeurs des tiers moyens et inférieurs.
- Le curage cervical bilatéral des compartiments externes doit être réalisé pour les cancers : thoracique supérieur et cervical et/ou en cas d'envahissement suspecté sur les examens préopératoires quelle que soit la localisation du cancer œsophagien.
- Le pronostic étant directement corrélé au nombre de ganglions analysés, il est désormais recommandé de prélever au moins **23 ganglions** (abdomen et thorax).
- En termes de reconstruction, la plastie gastrique est la plastie de référence.
- **Les techniques chirurgicales alternatives** sont :
 - Œsophagectomie sans thoracotomie : en cas de contre-indication (notamment respiratoire) à la thoracotomie ou chez les patients porteurs d'un adénocarcinome de la jonction de type II de Siewert. Dans tous les cas il est nécessaire de faire un curage médiastinal inférieur en bloc par voie transhiatale.
 - Œsophagectomie totale avec pharyngo-laryngectomie totale circulaire, toujours réalisée dans un centre expert, pour les lésions atteignant la bouche œsophagienne, quand la radiochimiothérapie ne peut être proposée ou en situation de rattrapage après persistance tumorale en fin de radiochimiothérapie (**accord d'experts**).

3. Radiothérapie :

- Lorsque la radiochimiothérapie est faite à visée curative, la radiothérapie étalée avec fractionnement classique doit être préférée à la radiothérapie en split course (**grade B**).
- **En cas de radiochimiothérapie néoadjuvante**, soit le schéma classique par 5FU–Cisplatine et radiothérapie 45 Gy, dans lequel le 5FU–Cisplatine peut être remplacé par un schéma FOLFOX 4 par extension des résultats de l'essai randomisé dans les formes avancées [4], soit association de Paclitaxel–Carboplatine–irradiation (41Gy) de l'essai CROSS [5].
- **En cas de radiochimiothérapie concomitante à visée exclusive**, la dose de radiothérapie doit être limitée à 50 Gy. Une dose plus élevée ne paraît pas améliorer le contrôle local ni la survie (**grade B**).
- Elle doit être délivrée avec un accélérateur linéaire, selon une technique conformationnelle sur étude scannographique dosimétrique, chaque champ étant traité chaque jour.
- La délivrance de la radiothérapie en mode IMRT est de plus en plus utilisée et appelée à se développer.
- Un envahissement de la muqueuse trachéo–bronchique n'est pas une contre–indication absolue à la radiothérapie ou à la radiochimiothérapie, dans la mesure où le risque de fistule œso–trachéale existe spontanément et que celle–ci peut être contrôlée par la mise en place d'une endoprothèse (**accord d'experts**). Cependant, cette radiothérapie est généralement étalée, et précédée d'une chimiothérapie d'induction (**accord d'experts**).
- La radiothérapie exclusive ne peut être une alternative à la radiochimiothérapie qu'en cas de contre–indication à la chimiothérapie concomitante (**accord d'experts**).
- La radiochimiothérapie avec irradiation en split course (type 2 séries de 20 Gy en 5F ou 3 séries de 15 Gy en 5F) ne peut être utilisée qu'en

situation palliative, notamment chez les patients métastatiques (grade B).

4. Chimiothérapie :

- **En situation non métastatique** : la référence était jusqu'à peu le schéma d'Herskovic par 5FU et CDDP[6]. Cependant, en situation avancée non métastatique avec une indication de radiochimiothérapie exclusive, le schéma FOLFOX 4 en association à la radiothérapie s'est montré aussi efficace et moins toxique que le schéma standard par 5FU et cisplatine de type Herskovic dans une étude de phase III randomisée [4]. Ce schéma peut être considéré dès lors comme un nouveau standard.
- **En situation palliative**, aucun essai randomisé n'a cherché à établir la supériorité de la chimiothérapie sur le traitement symptomatique.
 - Pour les carcinomes épidermoïdes, les traitements de référence sont le 5FU- CISPLATINE et le FOLFOX 4 avec un faible niveau de preuve. Les alternatives sont LV5FU2 - Cisplatine, Navelbine ± Cisplatine.
 - Dans l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, la chimiothérapie palliative est souvent la même que celle utilisée dans l'adénocarcinome de l'estomac, et le niveau de preuve est bon avec de nombreuses phases III randomisées évaluant de nouvelles molécules.
 - En dehors des schémas habituels de 5FU-sels de platine, on utilise volontiers en première ligne des trichimiothérapies (ECX ou TCF) ou une bichimiothérapie par 5FU-CDDP combinée à du trastuzumab dans les tumeurs HER2+.
 - Une deuxième ligne par LV5FU2-CPT11 peut être proposée chez des patients en bon état général, demandeurs et informés.

B. Indications thérapeutiques :

1. Cancers superficiels (*in situ* ou T1 – m1 ou m2) :

- Le traitement de référence est la mucosectomie endoscopique en cas de :
 - Lésion de diamètre inférieur à 3 cm (après coloration vitale), non ulcérée, bien ou moyennement différenciée avec un caractère superficiel (m1 ou m2 pour un carcinome épidermoïde, m1, m2, m3 et sm1 pour un adénocarcinome).
- **Lorsque** la pièce de mucosectomie montre que la lésion est invasive (m3 ou sm1,2,3 pour un épidermoïde et sm2 ou sm3 pour un adénocarcinome) le risque d'extension ganglionnaire est de l'ordre de 10 % (m3) et 30–40 % (sm). Cela impose une œsophagectomie chez les patients opérables ou une radiochimiothérapie chez les patients non opérables.
- Si la mucosectomie est impossible, **les alternatives** sont, en fonction du terrain :
- œsophagectomie,
 - radiochimiothérapie,
 - radiothérapie,
 - curiethérapie à haut débit de dose,
 - autres techniques de destruction locale (photothérapie, laser, radiofréquence...).

2. Cancers invasifs :

a. Tumeur usT1 N0, usT2 N0 :

- Le traitement de référence est l'**œsophagectomie** [7]. En cas de découverte d'un envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire, une chimiothérapie adjuvante postopératoire chez un patient en bon état général, demandeur et informé, peut être

proposée après discussion en RCP au cas par cas, du fait d'un niveau de preuve faible.

- L'alternative, en cas de contre-indication ou de refus de la chirurgie est une radiochimiothérapie exclusive (**grade A**).

b. Tumeur usT1 N1, usT2 N1, usT3N0:

- Le traitement de référence est l'**œsophagectomie**, même si ce sous-groupe de tumeurs n'a pas fait l'objet d'évaluation spécifique [8]. Néanmoins, il faut savoir que :
 - la survie des patients N+ étant moins bonne, une chimiothérapie préopératoire sans radiothérapie peut être recommandée pour les carcinomes épidermoïdes (**accord d'expert**) ;
 - une chimiothérapie périopératoire est indiquée pour les adénocarcinomes du bas œsophage et de la jonction ;
 - ces tumeurs étaient incluses en petit nombre dans l'essai CROSS qui a montré une supériorité de la radiochimiothérapie suivie de chirurgie sur la chirurgie seule [5], mais ces tumeurs évaluées dans l'essai FFCD 9901 dédié aux petites tumeurs qui lui ne retrouvait aucun bénéfice à la radiochimiothérapie néoadjuvante avec une mortalité postopératoire augmentée [9].
- Les alternatives sont, en cas de contre-indication ou de refus de la chirurgie, une radiochimiothérapie exclusive (**grade A**).

c. Tumeur T3 N1, T4 N0-N1 :

Le traitement de référence comporte plusieurs options. Il est à différencier en fonction du type histologique.

- **Carcinome épidermoïde :**
 - soit radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie dans un centre spécialisé (**grade A**)[10] ;
 - soit radiochimiothérapie exclusive, type « Herskovic » [6] ou à base de FOLFOX [4], sans dépasser 50,4 Gy (1,8 à 2 Gy/fraction

en 25 à 30 fractions) (**grade A**). Chez les patients ayant une persistance tumorale prouvée après la fin de la radiochimiothérapie ou présentant une récurrence précoce après une réponse apparemment complète, une chirurgie de rattrapage est indiquée, (**accord d'experts**), dans un centre spécialisé.

- **Adénocarcinome :**

- soit chirurgie précédée de chimiothérapie (2 cures de 5FU-cisplatine) (**grade A**) ;
- soit chirurgie encadrée d'une chimiothérapie périopératoire pour les adénocarcinomes de la jonction (**grade B**) ;
- soit chirurgie précédée d'une radiochimiothérapie classique à base de 5FU ou selon l'association Paclitaxel-Carboplatine-irradiation (41Gy) de l'essai CROSS [5](**grade A**).

L'**alternative** pour les adénocarcinomes chez les patients à haut risque opératoire est une radiochimiothérapie exclusive, avec les mêmes précautions que décrites ci-dessus pour le carcinome épidermoïde.

d. Cas particulier de la réponse morphologique complète après traitement néoadjuvant :

- Dans tous les cas, la réponse morphologique complète doit être affirmée sur plusieurs examens concordants avec au moins une fibroscopie avec multiples biopsies et un scanner thoraco-abdominal.
- Si la réponse morphologique complète est observée après chimiothérapie seule, la chirurgie doit être systématiquement proposée car le taux de réponse histologique complète est de seulement 8% en moyenne.
- Si la réponse morphologique complète est observée après radiochimiothérapie néoadjuvante, la chirurgie doit être proposée

chez un patient opérable dans un centre expert, une étude contrôlée non randomisée très récente suggérant une amélioration de la survie globale par diminution du risque de récurrence régionale et du staging tumoral toujours sous optimal par les moyens d'imagerie moderne, y compris la TEP pour évaluer la réponse tumorale, a fortiori complète [11].

e. Cancers de l'œsophage cervical :

- Il n'existe pas de traitement de référence, néanmoins une radiochimiothérapie concomitante exclusive est généralement proposée en première intention, a fortiori lorsqu'une pharyngolaryngectomie totale serait nécessaire. La résection est à proposer dans un centre expert en cas de persistance tumorale résécable (accord d'experts).

f. Cancers inopérables non métastatiques :

✚ En l'absence d'envahissement trachéo-bronchique muqueux :

- Le traitement de référence est la radio-chimiothérapie exclusive (grade A): RT 50 Gy en 5 semaines (2 Gy/fr, 25 fr) avec chimiothérapie :
 - soit Schéma « Herskovic » 5FU 1 000 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J4 et CDDP 75 mg/m² à J1 ou J2. 4 cures aux semaines 1, 5, 8, 11 [6] ou aux semaines 1, 5, 9, 12, du fait de la toxicité hématologique observée dans l'essai RTOG 85-01 [12] ;
 - soit FOLFOX 4 [4].
- Les alternatives sont :
 - un schéma LV5FU-CDDP ou FOLFOX en remplacement du 5FU-Cisplatine classique ;
 - une radiothérapie seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie ;

- inclusion dans l'essai de phase II Concorde (Coordonnateur G Créhange) évaluant l'escalade de doses de radiothérapie : randomisation Folfox IV, 6 cycles, 40 Gy, boost 10 Gy vs. idem mais boost 26 Gy.
 - ✚ En présence d'un envahissement trachéo-bronchique muqueux, sans fistule :
 - Il n'existe pas de traitement de référence, les alternatives sont :
 - chimiothérapie première, suivie de radiochimiothérapie surtout en cas de disparition de l'envahissement trachéo-bronchique (**accord d'experts**) avec fractionnement normal (1,8 à 2 Gy) ;
 - traitement endoscopique (de l'obstruction œsophagienne ou trachéo-bronchique) exclusif (**accord d'experts**).
 - ✚ En cas de fistule trachéo-bronchique :
 - Le traitement de référence est la pose d'une prothèse œsophagienne expansive couverte plus ou moins prothèse trachéo-bronchique si l'envahissement trachéal est très obstructif (**accord d'experts**).
 - Les alternatives sont :
 - La pose d'une sonde de jéjunostomie, préférable à la gastrostomie du fait du risque de reflux gastro-œsophagien,
 - l'alimentation parentérale (comme solution d'attente),
 - les soins de support si une prothèse est impossible à poser ou inefficace (**accord d'experts**).
- g. Cancer métastatique :**
- Il convient de garder à l'esprit que l'objectif principal est de privilégier la qualité de vie dans cette situation.
 - *En cas d'état général conservé (OMS 0, 1 ou 2)*, il n'y a pas de référence, mais des alternatives (**accord d'experts**) :
 - **En cas de dysphagie importante** :

- Chimiothérapie et traitement endoscopique de la dysphagie avec en cas d'amélioration durable, discussion d'une irradiation.
- Traitement endoscopique de la dysphagie.
- **En cas de dysphagie peu marquée :**
 - Chimiothérapie, associée à la radiothérapie et si la dysphagie s'aggrave, traitement symptomatique.
 - En effet, le bénéfice de survie de la chimiothérapie par rapport aux soins palliatifs exclusif n'est pas validé par des essais randomisés. Son utilisation est cependant recommandée chez les sujets en bon état général, informés, en évaluant régulièrement la tolérance et l'efficacité (**accord d'experts**).
 - Les protocoles utilisés couramment sont le 5FU-cisplatine le LV5FU2-cisplatine ou le FOLFOX. En cas d'échec de ce traitement (progression ou toxicité) aucun autre schéma n'est reconnu. Ont fait l'objet d'essais de phase II en première ligne, FUFol-gemcitabine, mitomycine C-CPT11, navelbine, et en deuxième ligne, LV5FU2-CPT11.
- *En cas d'état général altéré (OMS 3 ou 4), le traitement de référence est la prise en charge endoscopique de la dysphagie à visée palliative avec soins de support (**accord d'experts**).*

h. Traitement des récurrences :

✚ Récurrence loco-régionale :

- Il n'existe pas de traitement de référence, mais des alternatives à discuter en fonction de l'extension de la récurrence et de l'état général du patient (accords d'experts) :

- après œsophagectomie, on peut discuter une radiochimiothérapie ou une radiothérapie seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie ;
- après radiochimiothérapie exclusive, peuvent être discutés :
 - de première intention une œsophagectomie de rattrapage dans un centre expert,
 - à défaut un traitement endoscopique de la dysphagie ou une endocuriethérapie,
 - une chimiothérapie.

+ Récidive métastatique :

- En cas d'état général conservé (OMS 0, 1 ou 2), il n'y a pas de référence, mais des alternatives (accord d'experts) :
 - une chimiothérapie est recommandée, le nombre de lignes dépendant de l'état général et de la volonté de soin du patient, ainsi que des possibilités raisonnables de réponse ;
 - un traitement symptomatique.
- En cas d'état général altéré (OMS 3 ou 4), le traitement de référence est le traitement symptomatique.

C. Effets indésirables et complications liés aux traitements:

1. Complications liées à la chirurgie :

- **Mortalité post opératoire :** inférieure à 10 % en population générale, < 5 % dans les services spécialisés. Identique avec ou sans traitement néo-adjuvant dans l'essai CROSS (van Hagen, 2012), mais plus importante en cas de radiochimiothérapie préalable dans l'essai FFCD 9901 : 11 % vs 3 %).
- **Les complications fonctionnelles liées à la chirurgie :**
 - Pulmonaires (10 à 35% de pneumopathies et 4% de syndromes de détresse respiratoire aiguë).
 - Fistules anastomotiques (5 à 10%).
 - Chylothorax (1 à 2%).
 - Paralysie des cordes vocales, après abord cervical (4%).
 - Complications cardiaques (troubles du rythme), rarement létales, sont plus fréquentes en cas d'antécédent cardio-vasculaire.
 - Sténose de l'anastomose œsogastrique avec réapparition de la dysphagie pouvant nécessiter une dilatation, voire une prothèse.
 - Syndrome du petit estomac (satiété précoce) qui peut nécessiter de fractionner les repas (réduire le volume des repas qui sont alors plus nombreux).
 - Reflux gastro-œsophagien qui peut être traité par des inhibiteurs de la pompe à protons.

2. Complications liées à la radiothérapie :

- Les complications liées à la radiothérapie, les plus fréquentes dans le cancer de l'œsophage sont :
 - Œsophagite dont le traitement symptomatique repose sur les IPP associés à des pansements œsogastriques.

- Troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhée) ; des antiémétiques, antiacides et antidiarrhéiques doivent être prescrits, si besoin.
- Une dénutrition : une nutrition orale ou entérale doit être considérée.

3. Complications liées à la chimiothérapie :

La liste complète des effets indésirables est décrite dans le résumé des caractéristiques du produit des molécules prescrites. Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Principaux effets indésirables induits par la chimiothérapie

Effet indésirable	Conduite à tenir
Nausées, vomissements, diarrhées	Antiémétiques et antidiarrhéiques prescrits systématiquement.
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Avis spécialisé pour la prescription de G-CSF14 , d'EPO ou de fer injectable Si T° > 38,5 °C : numération formule sanguine. Si neutropénie : hémoculture et antibiotique. Hospitalisation si signe de gravité.
Alopécie	Postiche (prothèse capillaire).
Modification du goût	Information donnée.
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques et repos.
Éruption cutanée	Avis spécialisé.
Mucite	Prévention et traitement par bain de bouche (bicarbonate de soude, chlorhexidine) et xylocaïne en gel. Avis spécialisé si besoin.
Insuffisance cardiaque, ischémie cardiaque	Avis spécialisé.
Neuropathie périphérique et/ou troubles de l'audition	Avis neurologique en fonction des symptômes.
Néphrotoxicité	Hydratation en cas de cisplatine.
Risque de thrombose veineuse profonde	Surveillance et/ou prophylaxie.

VII. Surveillance

1. Après traitement curatif :

- **En cas de chirurgie** : tous les 6 mois pendant 5 ans avec examen clinique et scanner thoraco-abdominal. Examen ORL annuel pour les cancers épidermoïdes à la recherche d'une lésion métachrone et fibroscopie digestive à 2 ans. Pas de fibroscopie bronchique systématique.
- En cas de traitement de **radiochimiothérapie exclusive** à visée curative avec réponse complète chez un patient non opéré: examen clinique par 4 mois avec fibroscopie et scanner thoraco-abdominal pendant 1 an, puis même surveillance tous les 6 mois l'année suivante. Après 24 mois, on revient aux modalités de surveillance habituelle.
- TEP pour confirmer une image douteuse sur les imageries précédentes.
- Scintigraphie osseuse, imagerie cérébrale en fonction des signes cliniques d'appel.
- Une aide au sevrage d'alcool et de tabac doit être proposée.
- Un soutien psychologique en cours et au décours du traitement doivent être proposés.

2. Après traitement palliatif :

- Examen clinique et examens complémentaires orientés par les symptômes.

VIII. Protocoles thérapeutiques (chimiothérapie) :

5FU–Cisplatine

5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable

Cisplatine 100 mg/m² en 1h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

–pré–hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl / L + 2g KCl / litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

–post–hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl / litre + 2g KCl / litre+ 1 ampoule de gluconate de calcium / litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 28 jours.

LV5FU2–cisplatine

Cisplatine 50 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

–pré–hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1g sulfate de magnésium à passer en 3 heures

–post–hydratation : 1 litre de glucosé à 5 % + 4g NaCl + 2g KCl + 1 ampoule de gluconate de calcium à passer en 3 heures

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l–folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5 % à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1.

5FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

FOLFOX 4 simplifié (ou FOLFOX 6 modifié)

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2 simplifié

Traitement reproduit tous les 14 jours.

FOLFIRI

Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique à J1 + LV5FU2 simplifié

Traitement reproduit tous les 14 jours

Carboplatine-paclitaxel + radiothérapie 41,4 Gy en 23 fractions (5j / semaine)

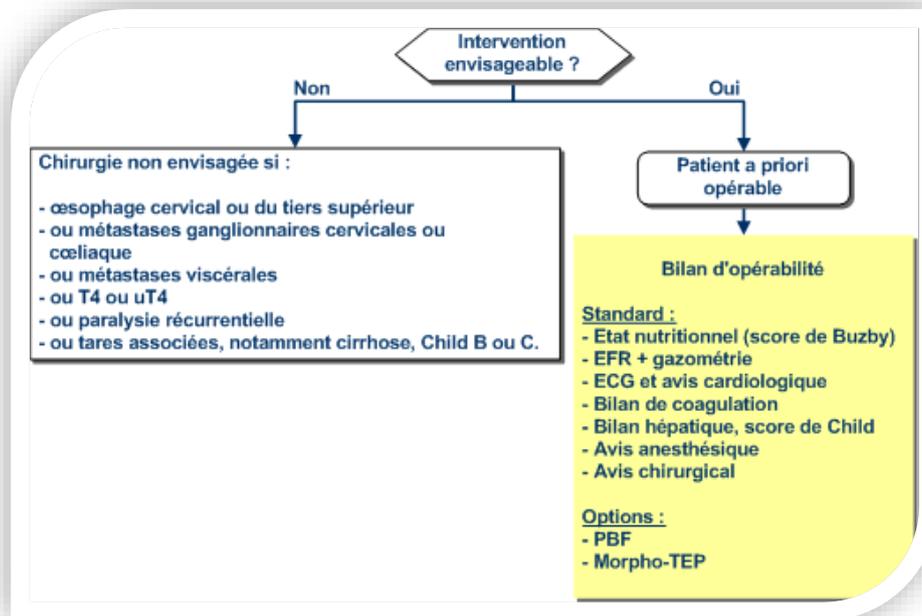
Carboplatine AUC 2mg/ml

Paclitaxel 50mg/m²

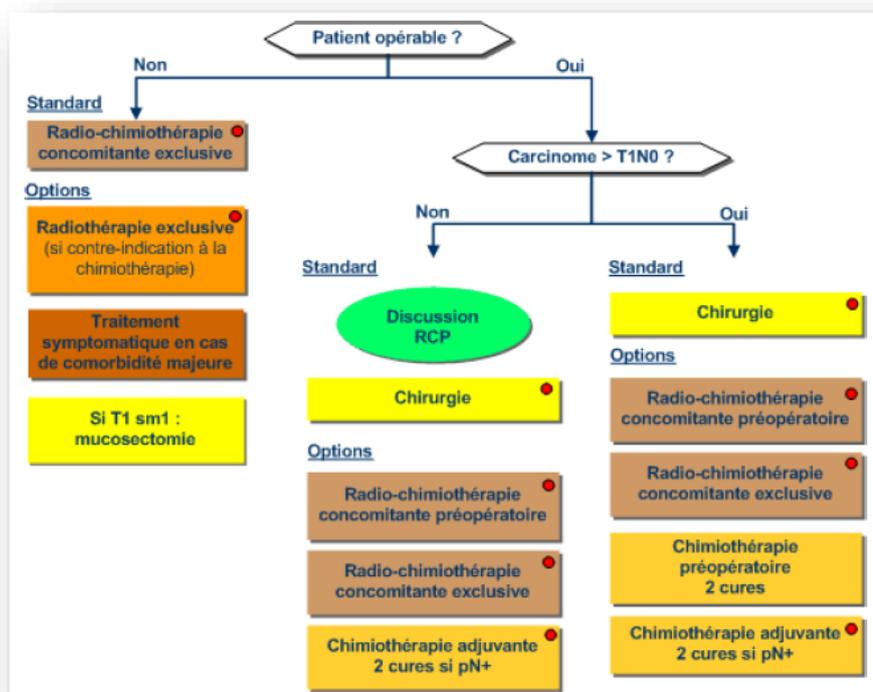
Traitement reproduit tous les semaines (5 cycles à J1 J8 J15 J22 J29).

IX. Arbres décisionnels :

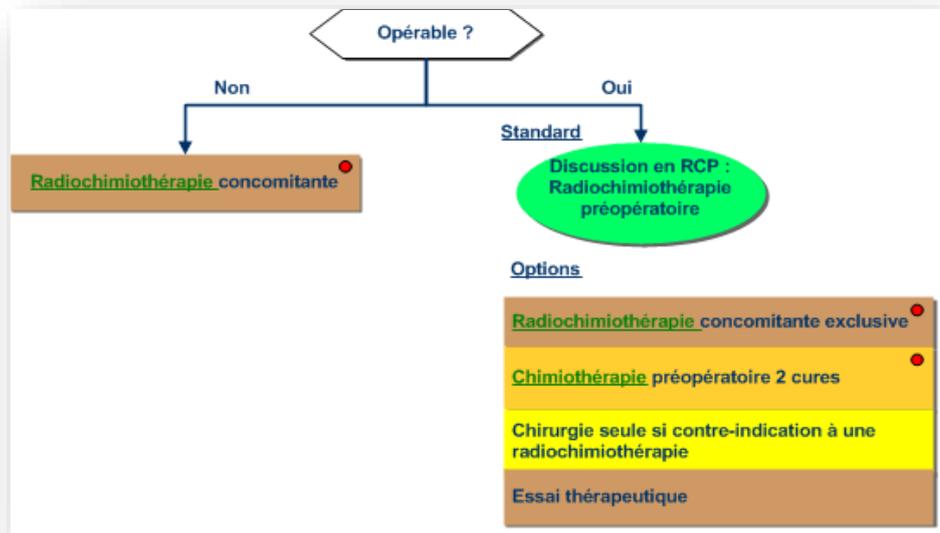
Conduite à tenir devant une tumeur invasive à partir du stade T1sm1



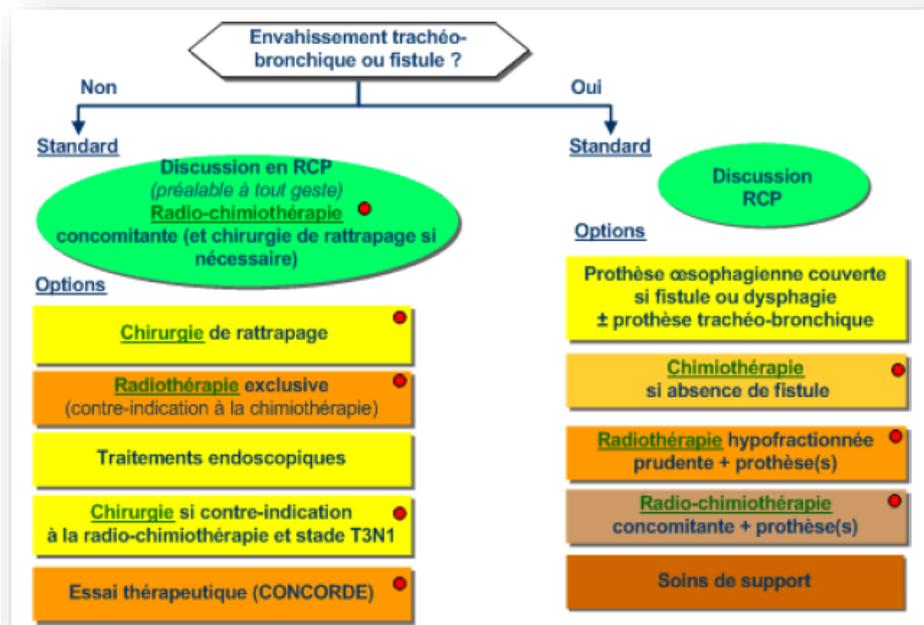
Conduite à tenir devant une tumeur classée stade T1 ou T2N0 (stades IA et IB) de l'œsophage moyen et inférieur



Conduite à tenir devant une tumeur classée stade T1N1, T2N1 (stade IIB) ou T3N0 (stade IIA) de l'œsophage moyen et inférieur



Conduite à tenir devant une tumeur classée stade T3N1 ou T4 ou œsophage cervical ou du tiers supérieur



X. Références :

- [1]. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, Ahmedin Jemal. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2018; 68:394-424.
- [2]. Paris Workshop on Columnar Metaplasia in the Esophagus and the Esophagogastric Junction, Paris, France. Endoscopy 2005; 37:879-920.
- [3]. Slim K, Blay JY, Brouquet A, et al. Digestive oncology: surgical practices. J Chir (Paris). 2009;146 Suppl 2:S11-80.
- [4]. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Phase III randomized trial of definitive chemoradiotherapy with FOLFOX or cisplatin and fluorouracil in esophageal cancer: Final results of the PRODIGE 5/ACCORD 17 trial. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA4003).
- [5]. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-84.
- [6]. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992;326:1593-8.
- [7]. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? Lancet Oncol 2011;12:296-305.
- [8]. Mariette C, Piessen G, Triboulet JP. Therapeutic strategies in oesophageal carcinoma: role of surgery and other modalities. Lancet Oncol 2007;8:545-53.
- [9]. Mariette C, Seitz JF, Maillard E, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol 2010;28(15s). Suppl;abstr 4005.

- [10]. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al.; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12: 681-92.
- [11]. Piessen G, Messenger M, Mirabel X, Briez N, Robb WB, Adenis A, Mariette C. Is There a Role for Surgery for Patients with a Complete Clinical Response after Chemoradiation for Esophageal Cancer? An Intention-to-Treat Case-Control Study. *Ann Surg* 2013;258:793-800.
- [12]. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:1167-74.

CANCER DE L'ESTOMAC

I. Introduction

1. Epidémiologie :

- Au niveau mondial, le cancer gastrique est le 4ème cancer le plus fréquent chez l'homme, le 5ème chez la femme, et la 3ème cause de mortalité par cancer chez l'homme, la 5ème chez la femme [1].
- Le cancer de l'estomac représentait 3,4% des cas de l'ensemble des cancers enregistrés entre 2008 et 2012 selon le registre des cancers du grand casablanca, 2,3% des cas enregistrés chez la femme et 4,8% chez l'homme. La proportion de femmes atteintes représentait 36,7% contre 63,3% des hommes.
- C'est un cancer de pronostic intermédiaire. La survie relative à 5 ans est de 59 % pour les formes localisées, de 21 % pour les formes locorégionales et 2 % pour les formes métastatiques [2].

2. Facteurs de risque :

- Les principaux facteurs de risque reconnus sont les suivants :
 - Gastrite chronique principalement secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori* [3].
 - Facteurs exogènes :
 - Tabagisme [4].
 - Alimentation salée et fumée (riche en nitrates) et pauvre en légumes et fruits frais [5].
 - Histoire familiale de cancer gastrique (prédisposition familiale évoquée dans 10 - 30 % des cas),
 - Facteurs héréditaires (1 - 3 % des cancers gastriques sont héréditaires et touchent le plus souvent le sujet jeune) :
 - Cancer colorectal héréditaire non polyposique ou syndrome de Lynch [6].

- Cancer gastrique diffus héréditaire (mutation du gène codant pour la protéine E- cadhérine) [7].
- Sont plus rarement retrouvés les facteurs suivants :
 - Antécédent de gastrectomie partielle (par le biais du reflux biliaire : ce risque augmente à partir de 10 - 15 ans après l'intervention).
 - Gastrite biermérienne.

II. Diagnostic :

Il repose sur l'interrogatoire, l'examen clinique du patient et la fibroscopie œso-gastrique avec 5 à 8 biopsies.

1. Circonstances de découverte :

- Le plus souvent, le cancer de l'estomac est évoqué devant les signes cliniques suivants :
 - Epigastralgies.
 - Nausées et vomissements répétés.
 - Altération de l'état général (anorexie, asthénie, amaigrissement).
 - Hémorragie gastro-intestinale et/ou anémie chronique.
 - Dysphagie, généralement semi-récente, chronique et progressive.
- Plus rarement :
 - Lors de la surveillance d'une gastrite biermérienne.
 - Devant une thrombose veineuse profonde et/ou une embolie pulmonaire (dans le cas d'un syndrome paranéoplasique).
 - Lors d'un examen d'imagerie.

Toute suspicion diagnostique de cancer de l'estomac justifie une endoscopie œsogastrique avec biopsies.

2. Démarche diagnostique :

a. Interrogatoire :

- L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque et les comorbidités.

b. Examen clinique :

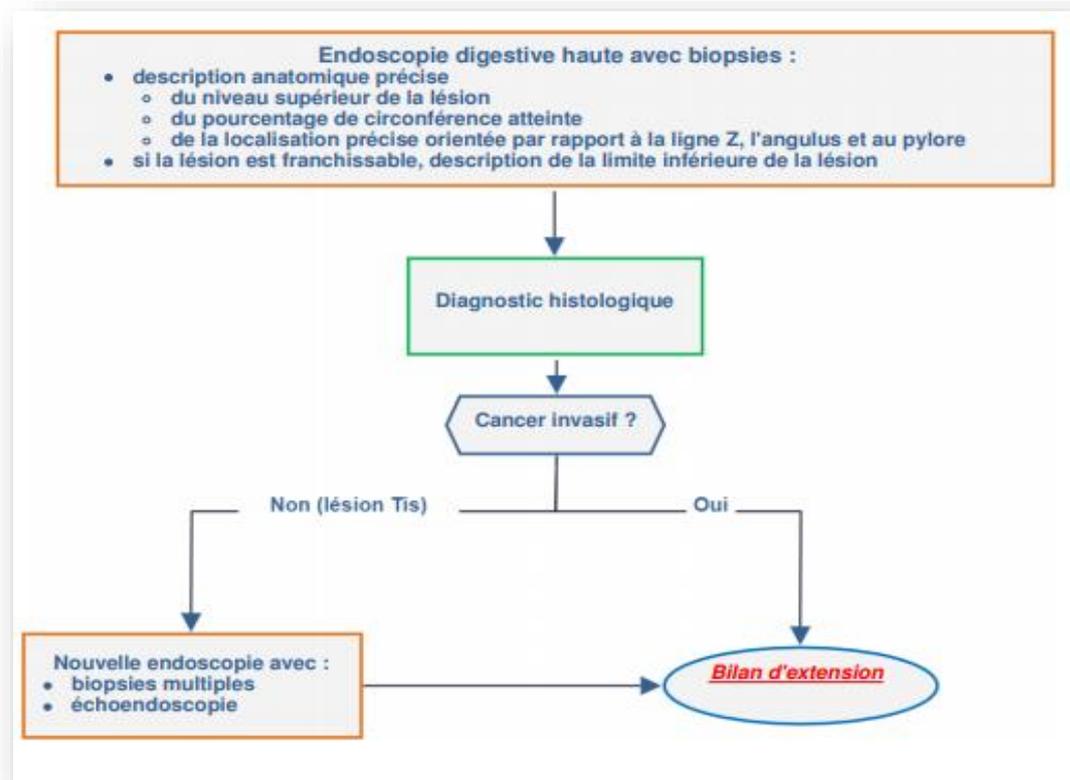
- L'examen clinique repose notamment sur la recherche :
 - d'une ascite.
 - de symptômes évoquant une anémie.
 - d'une masse abdominale (hépatomégalie).
 - d'adénopathies sus-claviculaires.
 - d'une carcinose péritonéale (toucher rectal).

3. Confirmation du diagnostic :

a. Endoscopie haute :

L'endoscopie œsogastrique avec biopsies multiples s'impose pour le diagnostic. En cas d'incertitude après un 1er examen ou de persistance des troubles, les biopsies doivent être répétées.

Démarche diagnostique en cas de suspicion de cancer gastrique



b. Examen anatomopathologique :

- L'examen anatomopathologique précise le type histologique de la tumeur et le grade selon la classification OMS. Par ailleurs, sur les pièces opératoires, il précise les mensurations de la lésion, le nombre de foyers retrouvés, leur taille, leur localisation et la classification pTNM.
- L'examen anatomopathologique permet également d'apprécier des éléments pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements dans le cancer gastrique : surexpression de HER2, statut MSI.

III. Bilan d'extension :

1. Examen clinique :

- L'examen clinique repose notamment sur la recherche :
 - d'une ascite.
 - de symptômes évoquant une anémie.
 - d'une masse abdominale (hépatomégalie).
 - d'adénopathies sus-claviculaires.
 - d'une carcinose péritonéale (toucher rectal).

2. Examen paraclinique :

+ Standard :

- TDM thoraco-abdominopelvienne à la recherche de métastases hépatiques, pulmonaires ou ovariennes, des adénopathies sus et sous-diaphragmatiques, d'une carcinose péritonéale ou d'un envahissement des organes de voisinage.

+ Options en cas de cancer invasif :

- IRM hépatique et/ou échographie abdominale ± produit de contraste si doute au scanner.
- Echoendoscopie (détermination du stade uT et uN ± biopsies) si cancer non sténosant et non métastatique.
- Laparoscopie avec lavage péritonéal et biopsies (surtout T3, T4 et limites) ± jéjunostomie d'alimentation ± pose d'une chambre implantable.
- Dosage des marqueurs ACE et CA 19.9 avant tout traitement.
- Le morpho TEP n'est pas systématique : indiqué en cas de doute sur une lésion métastatique ou si une chimiothérapie intrapéritonéale est envisagée et après discussion.
- Sur signes d'appels :
 - Scintigraphie osseuse.
 - IRM cérébrale.
- Immunohistochimie :
 - Recherche de mutations sur les gènes de réparation de l'ADN (mismatch repair : MMR) PMS2 MLH1 MSH2 MSH6.

- HER2.
- Biologie moléculaire :
 - MSI.

IV. Classifications :

1. CLASSIFICATION TNM :

CLASSIFICATION UICC 2016 (8ÈME ÉDITION) :

T- Tumeur primitive :

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria (dysplasie de haut grade)
T1	T1a : tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse T1b : tumeur envahissant la sous-muqueuse.
T2	Tumeur envahissant la musculature.
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse, le tissu conjonctif sans envahissement des structures adjacentes ou du péritoine viscéral.
T4	T4a : tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral). T4b : tumeur envahissant les autres structures adjacentes.

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	1 ou 2 adénopathies
N2	3 à 6 adénopathies
N3a	7 à 15 adénopathies
N3b	Plus de 15 adénopathies

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Classification en stades :

Stade	T	N	M
Stade0	Tis	N0	M0
StadeIA	T1	N0	M0
StadeIB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stade IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1, N2	M0
Stade IIIB	T1, T2	N3b	M0
	T3, T4a	N3a	
	T4b	N1, N2	
Stade IIIC	T3, T4a	N3b	M0
	T4b	N3a, N3b	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

2. CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES :

+ Classification de Lauren

- Intestinal.
- Diffus (incluant les carcinomes à cellules isolées).
- Mixte (approximativement 50% de chaque type).

+ Classification OMS 2010

- Adénocarcinome
 - Adénocarcinome tubuleux
 - Adénocarcinome papillaire
 - Adénocarcinome mucineux (> 50 % colloïde muqueux)
 - Adénocarcinome à cellules indépendantes (> 50 % de cellules en bague à chaton ou isolées)
- Carcinome adéno-squameux
- Carcinome avec stroma lymphoïde (médullaire)
- Carcinome hépatoïde
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome indifférencié
- Carcinome neuroendocrine

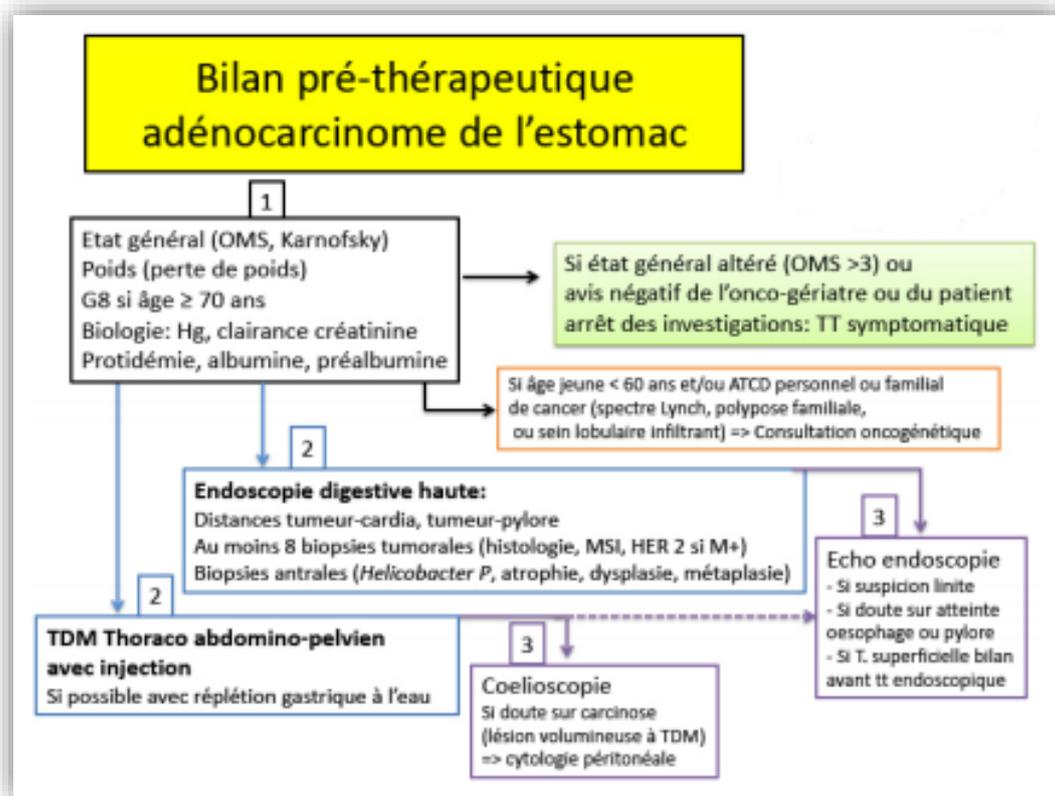
+ Degré de différenciation

- G1 : Bien différencié
- G2 : Moyennement différencié
- G3 : Peu différencié
- Gx : pas évaluable
- Non applicable

V. Bilan pré-thérapeutique :

- Le bilan préthérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options thérapeutiques. Ces éléments guident la décision thérapeutique.
- Les examens suivants sont réalisés en fonction du traitement envisagé :
 - Evaluation de l'état général (classification OMS).
 - Score G8 si plus de 70 ans.
 - Evaluation onco-gériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17).
 - Bilan nutritionnel clinique et biologique (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie).
 - Recherche de signes de cirrhose.
 - Evaluation cardiologique (ECG, échocardiographie ou scintigraphie cardiaque), si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée.
 - Evaluation pulmonaire (EFR) en fonction du terrain si une chirurgie avec thoracotomie est envisagée.
 - Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique, (si pertinente), pour améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements.
 - Bilan sanguin (hémogramme, fonctions rénale et hépatique).□

Bilan pré-thérapeutique d'un cancer gastrique



VI. Traitement :

A. Méthodes :

1. Traitement endoscopique :

a. Traitement du cancer superficiel :

- Deux techniques peuvent être proposées en alternative à la chirurgie :
 - La mucosectomie endoscopique.
 - La dissection sous muqueuse.
- Le traitement endoscopique s'applique préférentiellement aux adénocarcinomes de type intestinal. La résection doit être réalisée en monobloc avec des marges de sécurité (marges latérales et en profondeur saines au minimum de 1 mm).

b. Traitement palliatif :

- Les traitements endoscopiques palliatifs sont possibles sur des formes non opérables (**accord d'experts**) :
 - Les tumeurs sténosantes envahissant le cardia ou l'orifice antropylorique peuvent être traitées par prothèse métallique expansive.
 - Les tumeurs hémorragiques par sclérose, plasma argon ou application d'une poudre hémostatique.

2. Chirurgie :

3. Etendue de l'exérèse :

- Avant toute chirurgie carcinologique du tube digestif, une prise en charge nutritionnelle est assurée chez tous les patients (administration pendant les 7 jours préopératoires d'ORAL IMPACT). En postopératoire, elle est recommandée uniquement chez les patients dénutris.
- La chirurgie du cancer de l'estomac doit être réalisée avec un objectif de résection R0 (marges saines). Elle est fonction du stade et de la radicalité de la résection : celle-ci dépend de la sélection des patients et de l'expertise de l'équipe.
- Les modalités suivantes sont possibles :
 - **Stade localisé :**
 - Tumeurs proximales (2/3 supérieurs) : Gastrectomie totale (**accord d'experts**).
 - Tumeurs distales (1/3 inférieur et antre) : Gastrectomie des 4/5 (**recommandation : grade A**).□
 - Cancers du corps gastrique : gastrectomie totale.
 - Linites antrales : gastrectomie totale (**accord d'experts**).
 - Après gastrectomie, le rétablissement de la continuité est assuré par l'intestin grêle.

➤ **Stade localement avancé :**

- Cancers envahissant les organes de voisinage : exérèse monobloc sans dissection ni rupture de la pièce.
- Cancers localement évolués : lorsque la résection est macroscopiquement incomplète, les résidus macroscopiques doivent être repérés par des clips pour faciliter une éventuelle irradiation postopératoire.

➤ **Stade métastatique :**

- La chirurgie palliative est indiquée pour :
 - Les tumeurs symptomatiques (dysphagie, saignement, perforations) chez les malades en bon état général (espérance de vie supérieure à 6 mois).
 - La gastrectomie est préférable à la dérivation toutes les fois qu'elle est techniquement possible.
- La résection des métastases hépatiques doit être discutée au cas par cas selon les possibilités techniques, le bilan des lésions, l'état général du malade et uniquement si toutes les métastases sont résécables.
- La résection d'une carcinose péritonéale associée à une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale (CHIP) peut être discutée en cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal limité.

a. **Etendue du curage ganglionnaire :**

- Le curage D2 sans splénectomie (D1+ curage cœliaque, gastrique gauche, hépatique commune et en cas de gastrectomie proximale, splénique sans splénectomie) est recommandé. Il doit emporter au moins 25 ganglions (**accord d'experts**).
- Un curage D1 est recommandé pour les cancers de stade I et pour les patients à risque opératoire élevé. Le curage D1 doit emporter au moins 15 ganglions (**accord d'experts**).

b. Compte-rendu anatomopathologique :

- Il doit comporter au moins :
 - Les données macroscopiques (type de résection, localisation et taille tumorale).
 - Le type histologique selon la classification de Lauren et/ou OMS.
 - Le grade de différenciation.
 - L'extension pariétale et ganglionnaire (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions analysés), la classification T et N.
 - La mesure des marges de résection proximale, distale et radiaire permettant de qualifier l'exérèse de R0, R1 ou R2 avec l'aide du compte rendu opératoire.
 - L'existence d'emboles vasculaires, lymphatiques ou veineux, ou d'engainements périnerveux.
 - La réponse à un éventuel traitement néo-adjuvant.
 - Phénotype MMR : MSI ou MSS détecté par IHC et/ou biologie moléculaire (en situation de maladie localisée comme métastatique).
 - La recherche d'une surexpression de HER2 par IHC +/- hybridation in situ systématique en cas de situation métastatique.

4. Traitement systémique :

- Les protocoles les plus utilisés dans le cancer de l'estomac dans le cadre de l'AMM associent principalement le cisplatine, le 5-FU, la capecitabine, le docetaxel, l'épirubicine et le trastuzumab.
- Au sein d'une même classe thérapeutique, le choix du traitement tient compte des principes du bon usage des molécules et de leur encadrement réglementaire.
- Dans les formes opérables, la chimiothérapie préopératoire se fait pendant 2 à 3 mois avant la chirurgie. La chimiothérapie

postopératoire se fait pendant 2 à 4 mois après la chirurgie, elle est débutée dans les 6 à 8 semaines qui suivent la chirurgie.

- La réalisation de la chimiothérapie peut justifier la pose d'une voie veineuse centrale (chambre à cathéter implantable).
- Avant chaque cure, le bilan standard comprend :
 - Un examen clinique (température, poids, état général, examen de l'abord veineux, mesure de la pression artérielle et examen cutané) et une évaluation de la tolérance aux cures précédentes.
 - Un hémogramme, dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance.
 - Un bilan biologique : évaluation de la fonction rénale.

a. Traitements péri-opératoires et néo-adjuvants :

- La chimiothérapie péri-opératoire des formes résécables est une RÉFÉRENCE (recommandation : grade A) [8, 9]. Le standard thérapeutique est le schéma :
 - 5 FU, Oxaliplatine, Docétaxel (FLOT) : 4 cycles préopératoires et 4 cycles postopératoires toutes les 2 semaines [10].
- D'autres schémas peuvent être utilisés :
 - Chimiothérapie de type ECF (Epirubicine, cisplatine, 5FU)/ DCF (Docetaxel, cisplatine, 5FU)/ ou association 5-Fluorouracile-cisplatine.
 - FOLFOX.
- La chimiothérapie néo-adjuvante des formes localement évoluées non résécables n'est pas validée par la littérature mais les études de phase II dans ce domaine et les résultats dans les formes localisées autorisent un accord d'experts pour la proposer.
- La chimioradiothérapie préopératoire n'a pas montré d'efficacité significative [11].
- La chimio-hyperthermie intra-péritonéale (CHIP) per-opératoire n'est pas validée pour les formes résécables.

b. Traitements adjuvants :

- La chimiothérapie postopératoire pour les patients non traités en préopératoire a démontré son efficacité (**Gastric Group 2010**) :
 - FOLFOX/XELOX.
- Les immunothérapies adjuvantes testées jusqu'à présent ne sont pas validées.
- La chimioradiothérapie postopératoire, pour les patients non prétraités en préopératoire, a montré son efficacité (non efficace chez les femmes avec tumeur à cellules indépendantes) (**MacDonald 2001**).

c. Traitements palliatifs:

✚ Si la tumeur a une surexpression de HER 2 :

- Le standard thérapeutique est le schéma cisplatine –5FU–Trastuzumab [12].
- Le pertuzumab associé au trastuzumab et à la chimiothérapie n'a pas montré d'efficacité supérieure au traitement trastuzumab plus chimiothérapie [13].
- Le lapatinib lui aussi n'a pas montré son efficacité en association avec la chimiothérapie en première ou en deuxième ligne de traitement [14].

✚ Si la tumeur n'a pas de surexpression de HER 2 :

- L'ECF, associant épirubicine, cisplatine et 5FU continu est le schéma de référence en première ligne [15, 16].
- Les protocoles ECX, EOF et EOX peuvent remplacer le schéma ECF.
- L'association docétaxel–cisplatine–5FU (DCF)[17].
- L'association 5FU–cisplatine sur 5 jours ou sous forme de LV5FU2–cisplatine pourrait être utilisée [18, 19].
- L'oxaliplatine en association au 5–FU continu sur 24 heures (FLO) n'a pas montré d'efficacité supérieure au cisplatine–5FU [20].

- En seconde ligne, l'**irinotécan** en monothérapie améliore significativement la durée de vie par rapport aux soins de support seul [21].
- Le **docétaxel** en monothérapie à 75 mg/m² a montré son efficacité en seconde ligne contre soins de support [22].
- Le **paclitaxel** versus irinotecan en deuxième ligne de traitement n'a pas montré de différence significative en survie globale [23, 24].
- **Antiangiogéniques** :
 - Le **ramucirumab** a montré son efficacité en deuxième ligne thérapeutique en monothérapie versus placebo et en association avec le paclitaxel versus paclitaxel seul [25, 26].
 - L'adjonction du **ramucirumab** ou le **bevacizumab** aux **fluoropyrimidines plus cisplatine** n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale en première ligne métastatique.
- **Anti EGFR** :
 - L'utilisation des anti EGFR n'est pas indiquée [27].
- **Inhibiteur de c-MET** :
 - Les études ne montrent pas de bénéfice en faveur d'un traitement par inhibiteur de c-MET [28, 29].
- **Trifluridine/tipiracil (TAS102)**: a montré sa supériorité versus soins de support en termes de survie globale [30].
- **Immunothérapie** :
 - Le **nivolumab** (anti PDL1) a montré son efficacité chez des patients progressant après deux lignes de chimiothérapie versus placebo quelque soit le degré d'expression tumoral de PD-L1 [31].
 - Le **nivolumab** en association avec chimiothérapie (FOLFOX/XELOX) a montré son efficacité en **1^{ère} ligne métastatique** en SSP et SG chez les patients avec un ADK oesogastrique ou gastrique avancé et HER2 négatif (CPS \geq 5%) (**Checkmate 649**).

- L'**avelumab** (anti PDL1) n'a pas montré sa supériorité par rapport à une chimiothérapie de 3ème ligne (paclitaxel ou irinotecan), et ce quel que soit l'expression tumorale de PDL1 [32].
- Le **pembrolizumab** (anti PD1) a été évalué dans 3 cohortes non randomisées. Les résultats montrent des résultats encourageant en première ligne et **après 2 lignes de traitement si dMMR/ hMSI**.

5. Radiothérapie :

Indication :

- Objectif curatif en adjuvant, le plus souvent associée à la chimiothérapie.
- Objectif palliatif : essentiellement antalgique, hémostatique, en complément éventuel d'une chimiothérapie.

Prérequis techniques :

- Simulateur – scanner.
- Calculateur 3D.
- Accélérateur linéaire : photons X ≥ 10 MeV.
- Imagerie portale (éventuellement cône beam ou équivalent).
- Dispositifs de repositionnement – contention.

Prérequis médico-pathologiques :

- Imagerie et compte-rendu endoscopique préopératoire.
- Compte-rendu opératoire détaillé avec en particulier (description de l'étendue du curage ganglionnaire).
- Compte-rendu anatomo-pathologique détaillé (en particulier sur la topographie et l'extension de la lésion primitive et des extensions ganglionnaires).
- Imagerie postopératoire si patient opéré.

+ Réalisation pratique :

- **Positionnement du patient :** décubitus dorsal, mains au-dessus de la tête ou à la rigueur sur le thorax et dispositif permettant un repositionnement précis.
- **Volume cible (CTV) :**
 - Il ne s'agit plus de traiter tous les cancers de l'estomac avec le même volume anatomique "classique".
 - Il faut personnaliser le CTV et l'adapter à la topographie de la tumeur dans l'estomac, à sa taille, à son extension locale, à son extension ganglionnaire, à l'importance du curage réalisé, à d'éventuelles extensions extrahépatiques et à la topographie de(s) anastomose(s).
 - Une éventuelle réduction (boost) du volume irradié pourra être réalisée après 45 Gy pour apporter un complément de dose sur la région plus particulièrement à risque.
- **Balistique :** les champs antéro-postérieurs parallèles opposés ont l'avantage de la simplicité mais ils ne permettent pas de dépasser une dose de 45 Gy à cause de la tolérance de la moelle épinière. L'adjonction de champs latéraux parallèles opposés ou d'autres agencements plus complexes avec des pondérations adaptées peuvent être préférables et seront déterminés "sur mesure" au cas par cas.
- **Dose, fractionnement, étalement :**
 - Pour les indications curatives, la dose variera de 45 à 55 Gy en fonction de l'indication pré- ou postopératoire et de l'association ou non à une chimiothérapie concomitante. La dose par fraction variera dans les mêmes conditions de 1,8 à 2 Gy.
 - On traitera tous les champs tous les jours et on veillera à faire 5 séances par semaine sur un étalement de 5 à 7 semaines.
 - Pour les indications palliatives : la dose sera généralement limitée à 30-40 Gy.

- **Organes critiques :**

- **Reins :**

Il n'est pratiquement jamais possible d'éviter l'irradiation des reins en particulier le rein gauche. On veillera donc à ce qu'au moins un rein (généralement le droit) ne reçoive pas sur plus d'un quart de son volume une dose >20 Gy. Le reste étant protégé.

- **Cœur :**

Les cancers du tiers supérieur de l'estomac peuvent conduire à irradier un certain volume du myocarde dont il faudra systématiquement maximiser la protection par un blocage adéquat ou un arrangement spécifique des faisceaux.

- **Foie :**

Il n'y a en principe pas de risque puisque un tiers et une moitié du foie peuvent recevoir 40 Gy sans aucune complication et que l'ensemble de l'organe supporte jusqu'à 30 Gy.

- **Moelle épinière :**

Ne jamais dépasser 45 Gy en 25 fractions et cinq semaines.

- ✚ **Tolérance et mesures hygiéno-diététiques :**

- La radiothérapie de la région épigastrique est émétigène (intérêt de prescription systématique d'un sétron), anorexigène (intérêt de suivre régulièrement la courbe pondérale et de veiller à une nutrition correcte dès le début du traitement qu'il faudra s'attacher à maintenir pendant celui-ci, fût-ce au prix d'une alimentation entérale par sonde).
- On pourra être conduit à mettre en place une alimentation parentérale.
- De façon générale, la tolérance digestive à la radiothérapie est inversement proportionnelle à l'étendue de la gastrectomie.

+ Risques hématologiques :

- En association avec la chimiothérapie, la radiothérapie peut exposer à des risques de myélosuppression qui devront être détectés et traités. On veillera à maintenir un taux d'hémoglobine suffisant $\geq 12-13$ g/L et à compenser les carences vitaminiques et martiales.

B. Indications thérapeutiques :

1. Traitement des cancers superficiels :

+ Références :

- Le dossier du malade doit être discuté en RCP AVANT tout traitement.
- Le traitement endoscopique (mucosectomie ou dissection sous muqueuse) est à proposer en première intention pour les adénocarcinomes à faible risque d'envahissement ganglionnaire (**recommandation : grade A**).
 - La mucosectomie est indiquée pour les lésions $\leq 10-15$ mm à risque faible d'envahissement ganglionnaire (lésion classé Paris 0-IIa).
 - La dissection sous-muqueuse est le traitement de choix de la plupart des adénocarcinomes pour les adénocarcinomes à faible risque d'envahissement ganglionnaire (**recommandation : grade B**).
 - Si le caractère curatif ne peut être affirmé, la chirurgie doit être discutée au cas par cas.
- En cas de lésions purement intra muqueuses sans critères péjoratifs (bien différenciées non ulcérées) et en cas de marges latérales positives ou de résection en piece meal un retraitement ou une surveillance sont recommandés.
- L'éradication d'*Helicobacter pylori* est obligatoire.

2. Traitement des stades localisés :

Références :

- La chimiothérapie péri-opératoire doit être proposée à tous les malades de stade supérieur à IA quel que soit le type histologique (**recommandation : grade A**). La seule exception à discuter est le cas des tumeurs MSI+ (**accord d'experts**).
- La chimiothérapie de référence est 4 cures de FLOT pré et postopératoire (Docétaxel, Oxaliplatine, Ac folinique et 5FU continu sur 24h) (**recommandation : grade A**).
- La résection chirurgicale (**recommandation : grade A**) et le curage ganglionnaire (**recommandation : grade B**) doivent être proposés selon les modalités décrites dans le chapitre (2. chirurgie).
- Une chimioradiothérapie postopératoire doit être proposée (**recommandation : grade B**) aux malades n'ayant pas eu, quelle qu'en soit la raison, de chimiothérapie préopératoire si la tumeur est de stade II ou III et que l'état général et nutritionnel le permet.
- Le cas des tumeurs T3N0 (stade IIA) doit être discuté car le risque de récurrence est plus faible que pour les tumeurs avec envahissement ganglionnaire. La chimioradiothérapie ne semble pas bénéficier aux femmes avec adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes (**accord d'experts**).

Options :

- En cas de contre-indication au docétaxel, la chimiothérapie périopératoire peut être ECF (3 cures pré et postopératoire) ou 5FU-cisplatine (2 ou 3 cures préopératoires et 3 ou 4 post-opératoires) (**recommandation, grade B**).
- Les protocoles ECX ou LV5FU2-cisplatine peuvent remplacer les schémas originaux (**accord professionnel**). Si le LV5FU2-cisplatine remplace le 5FUcisplatine, le nombre de cures est modifié : deux cures de 5FU-cispatine correspondent à 4 cures de LV5FU2-cisplatine. La

chimiothérapie peut associer LV5FU2 et oxaliplatine (FOLFOX) (**accord d'experts**).

- Une chimioradiothérapie postopératoire doit être discutée au cas par cas pour les malades non traités en préopératoire, présentant un envahissement ganglionnaire N1 après un curage ganglionnaire D1 ou D2, selon l'état général et nutritionnel du malade, en prenant en compte son avis après information (**accord d'experts**).
- La chimioradiothérapie ne semble pas bénéficier aux femmes avec adénocarcinome gastrique à cellules indépendantes (**accord d'expert**). La chimiothérapie par FUFOL du protocole MacDonald (McDonald 2001) peut être remplacée par LV5FU2 (Dahan 2005) (**accord d'experts**).
- Une chimiothérapie post-opératoire à base 5FU (LV5FU2) chez les patients non traités en pré-opératoire (**recommandation : grade B**). La durée proposée est de 6 mois (**accord d'experts**). La chimiothérapie peut associer LV5FU2 (ou capécitabine) et oxaliplatine (FOLFOX, XELOX) (**accord d'experts**).
- Le cas des adénocarcinomes avec instabilité microsatellitaire (MSI), ils ne doivent pas être traités par la chimiothérapie.

❖ **Cas particuliers :**

➤ **La linite :**

- Le diagnostic de linite est macroscopique (paroi rigide épaisse blanchâtre) avec histologiquement le plus souvent des cellules indépendantes en bague à chaton au sein d'un stroma fibreux. L'extension est volontiers sous muqueuse dans la paroi gastrique, lymphophile et péritonéale mais rarement métastatique à distance.
- Il faut les distinguer des adénocarcinomes non linitiques à cellules indépendantes (ADCI).

+ Références :

- Chirurgie : la gastrectomie doit être totale avec analyse extemporanée des tranches de section œsophagienne et duodénale (accord d'experts).
- Les indications de la chimiothérapie péri-opératoire adjuvante sont les mêmes, à stade égal, que pour les autres histologies.

+ Option :

- Bilan pré-opératoire : réaliser une échoendoscopie pour préciser l'extension en surface ainsi que vers l'œsophage et le duodénum (accord d'experts).
- **L'adénocarcinome non linitique à cellules indépendantes (ADCI) :**
 - Ce diagnostic est difficile à porter sur les biopsies endoscopiques (définition : plus de 50% de cellules isolées ou en bague à chaton).
 - Ce type histologique ne justifie pas d'un traitement préopératoire différent des autres formes histologiques.
 - Les ADCI ne semblent pas bénéficier de la chimioradiothérapie postopératoire (accord d'experts).
- **L'adénocarcinome avec surexpression de HER2 :**
 - Aucune étude randomisée de traitement péri-opératoire n'a validé l'utilisation d'une thérapie ciblée (trastuzumab) dans cette indication.

3. Traitement des formes localement évoluées et métastatiques :

a. En première ligne :

+ Références :

Le choix de la chimiothérapie est fonction de l'âge, de l'état général et du statut HER2 de la tumeur. L'administration des schémas ayant l'AMM ou validés par des études de phase III doit être privilégiée. Peuvent donc être proposés en première intention :

➤ **Tumeurs avec surexpression de HER2 :**

✓ **Références :**

- 5FU–cisplatine–trastuzumab (ou capécitabine–cisplatine–trastuzumab) si surexpression de HER2 (IHC 3+ / IHC 2+ et FISH+ ou SISH+) (**recommandation : grade B**).
- Surveillance de la FEVG par échographie ou scintigraphie tous les 3 mois.

✓ **Option :**

- Le cisplatine peut être remplacé par l'oxaliplatine dans les associations avec le trastuzumab sans preuve formelle d'une efficacité identique (**accord d'experts**).

➤ **Tumeurs sans hyperexpression de HER2 :**

✓ **Références :**

- **CPS \geq 5% : nivolumab+FOLFOX/XELOX.**
- **DCF : la prescription de G-CSF est recommandée en raison du risque d'hématotoxicité ; à réserver aux patients en bon état général (recommandation : grade B).**
- **5FU–cisplatine ou le FOLFOX (recommandation : grade B).**
- **Le FOLFIRI peut être proposé hors essai après validation de l'indication en RCP (recommandation : grade B).**
- **ECF (recommandation: grade B).** La capécitabine (Xéloda®) peut remplacer le 5FU en perfusion continue (Sumpter 2005) : protocole ECX (**recommandation : grade B**). L'oxaliplatine (protocole EOX) peut remplacer le cisplatine (**recommandation : grade B**).

✓ **Options :**

- **LV5FU2 (standard ou simplifié) chez les sujets âgés avec contre-indication aux autres schémas (accord professionnel).**
- **LV5FU2–cisplatine standard ou simplifié, à la place du 5FU–cisplatine sur 5 jours (accord professionnel).**
- **Le DCF modifié par fractionnement du docétaxel permet de diminuer la toxicité hématologique (accord professionnel).**

- Docétaxel–capécitabine (**accord professionnel**).
- Docétaxel–oxaliplatine–5FU (TFOX) (**accord professionnel**).
- **Cas particuliers :**
- **L'adénocarcinome gastrique localement avancé non résécable.** Le diagnostic de non résécabilité doit être fait soit après une première laparotomie soit après bilan pré thérapeutique complet ou laparoscopie : chimiothérapie palliative de première ligne (ci-dessus) avec 2e look en cas de réponse objective (**accord d'experts**).
- **En cas de carcinose péritonéale,** la péritonectomie avec CHIP est à réserver aux centres experts (**accord d'experts**). La résection d'une carcinose péritonéale associée à une chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale est indiquée en cas d'adénocarcinome de type intestinal avec un index péritonéal inférieur à 7 chez des patients en bon état général.
- **La résection des métastases hépatiques** et de la tumeur primitive si elle est en place doit être discutée au cas par cas en fonction de l'état général et de l'imagerie, qui doit comporter un scanner spiralé thoraco-abdomino–pelvien. Elle ne doit être proposée que si 1) les arguments radiologiques permettent d'espérer qu'elle sera complète, 2) la maladie métastatique est contrôlée par la chimiothérapie (réponse ou stabilité) (Al Batran 2017) (**recommandation grade C**).
- **En cas de tumeur primitive symptomatique,** le traitement le plus efficace est la gastrectomie. En cas de contre-indication opératoire on peut proposer la radiothérapie ou le plasma argon pour les hémorragies et les prothèses pour les obstructions (**accord d'experts**).
- **Cancers incomplètement réséqués non métastatiques (R1 ou R2).** Discuter une radiothérapie ou une chimioradiothérapie si l'état général

le permet (OMS < 3) sur des résidus macroscopiques clippés ou visibles sur le scanner postopératoire ou en fonction du compte rendu anatomopathologique pour les résidus microscopiques. L'étude rétrospective hollandaise suggère le bénéfice de la chimioradiothérapie postopératoire dans cette situation (**accord d'experts**).

b. En deuxième ligne :

+ Références :

- Docetaxel monothérapie (75 mg/m²/3 semaines) (**recommandation : grade B**).
- Irinotecan monothérapie (350 mg/m²/3sem) (**recommandation : grade B**).
- Ramucirumab 8mg/Kg/2sem–paclitaxel 80 mg/m² J1,8, et 15 (**recommandation : grade B**).

+ Options :

- Le choix de la chimiothérapie se fera en fonction de l'âge et de l'état général du patient. Le principe est de choisir un traitement ne comportant pas les molécules utilisées en première ligne. Les schémas ci-dessous peuvent être proposés (**accord d'experts**) :
 - FOLFIRI,
 - FOLFOX,
 - 5FU–mitomycine C,
 - Paclitaxel monothérapie (80 mg/m² ; 3 semaines sur 4)
 - Ramucirumab 8mg/kg/2sem (**recommandation : grade B**).

C. Effets indésirables et complications liés aux traitements:

1. Complications liées à la chirurgie :

Les conséquences fonctionnelles liées à la chirurgie, les plus observées dans le cancer de l'estomac sont :

- Un amaigrissement → prise en charge diététique.

- Un déficit en vitamine B12 en cas d'une gastrectomie totale → supplémentation par voie intramusculaire en vitamine B12, habituellement 1 mg tous les mois, à vie.
- Le syndrome du petit estomac → réduire le volume des repas qui doivent alors être plus nombreux.
- Le dumping syndrome → fractionner les repas et arrêter les sucres rapides.
- Une œsophagite par reflux biliaire, dyspepsie → pansement digestif et prokinétiques (inhibiteurs de la pompe à protons inefficaces car reflux alcalin).
- Des diarrhées causées principalement par la vagotomie tronculaire (section du nerf pneumogastrique) → antidiarrhéique de type loperamide. La diarrhée essentiellement motrice, cède en général dans l'année qui suit l'intervention.

Beaucoup de complications fonctionnelles des gastrectomies et vagotomies peuvent être prévenues ou traitées par :

- Une dentition en bon état.
- Des apports énergétiques et surtout protéiques suffisants.
- Des repas fractionnés (au nombre de cinq au moins).
- La suppression puis la réintroduction progressive des aliments sucrés et contenant du lactose.
- L'arrêt des boissons alcoolisées.

2. Complications liées à la radiothérapie :

Les complications liées à la radiothérapie, les plus observées dans le cancer de l'estomac, sont :

- Des troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhée) → antiémétiques prescrits à titre préventif. Les antiacides et les antidiarrhéiques doivent être prescrits, si besoin.

- Une dénutrition → une nutrition orale ou entérale doit être considérée.
- Une asthénie.

3. Complications liées à la chimiothérapie :

Les effets indésirables fréquemment rencontrés sont présentés dans le tableau ci dessous.

Effet indésirable	Conduite à tenir
Nausées, vomissements, diarrhées	Antiémétiques et antidiarrhéiques prescrits systématiquement.
Anémie, neutropénie, thrombopénie	Avis spécialisé pour la prescription de G-CSF21, d'EPO ou de fer injectable. Si T° > 38,5 °C : numération formule sanguine plaquettes. Si neutropénie : hémoculture et antibiotique. Hospitalisation si signe de gravité.
Alopécie	Postiche (prothèse capillaire).
Modification du goût	Information donnée.
Fatigue	Conseils hygiéno-diététiques et repos
Éruption cutanée	Avis spécialisé
Mucite	Prévention et traitement par bain de bouche (à base de chlorhexidine) et xylocaïne en gel. Avis spécialisé si besoin.
Insuffisance ou ischémie cardiaque	Avis spécialisé.
Neuropathie périphérique et/ou troubles de l'audition	Avis neurologique en fonction des symptômes.
Néphrotoxicité	Hydratation en cas de cisplatine.

Risque de Surveillance et/ou prophylaxie.
thrombose
veineuse
profonde

4. Complications liées au trastuzumab

- Cardiotoxicité : Effet indésirable le plus fréquent

- Se manifeste par une diminution de la FEVG \pm une insuffisance cardiaque congestive. Tox réversible.
- Surveillance de la FEVG tous les 2 à 3 mois :

FEVG	Dim absolue <10%	Dim absolue 10-15%	Dim absolue \geq 16%
$\geq 50\%$	GO	GO	STOP
$45 \leq FE < 50\%$	GO	STOP	STOP
$\leq 44\%$	STOP	STOP	STOP

VII. Surveillance :

1. Surveillance après traitement curatif :

- ✚ Références (accord d'experts):

- Surveillance par un examen d'imagerie en coupe (sans précision de rythme) pendant une durée de 5 ans.
- Si gastrectomie totale : vitamine B12 1mg IM/3 à 12 mois +/- folates.
- Si splénectomie :
 - Vaccination anti-pneumococcique :
 - Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (VPC13) de 13 sérotypes (Prévenar 13®) puis vaccin pneumococcique

polyosidique non conjugué (VPP23) de 23 séroypes (Pneumovax®, Pneumo 23®).

- Si chirurgie réglée : 15 jours avant le geste, vaccination par une dose de VPC13, suivie après un délai d'au moins 8 semaines d'une dose de vaccin VPP23.
- En cas de splénectomie en urgence, même schéma vaccinal à partir de 15 jours après la chirurgie c'est-à-dire vaccination par une dose de VPC13, suivie après un délai d'au moins 8 semaines d'une dose de vaccin VPP23.
- Rappel : Revaccina.
- Vaccination anti-méningocoque (vaccin conjugué tétravalent ACYW135 Nimenrix®) : une dose 15 jours avant la chirurgie réglée ou 15 jours après, si chirurgie en urgence. Rappel à 5 ans.
- Vaccination anti-Haemophilus (Act-Hib®) : une dose 15 jours avant la chirurgie réglée ou 15 jours après, si chirurgie en urgence. Rappel à 10 ans.
- Antibioprophylaxie par Oracilline® 1 comprimé à 1M UI matin et soir le plus longtemps possible et au moins 2 ans. Pas d'antibioprophylaxie recommandée pour les malades allergiques aux bêta-lactamines. Conseils classiques aux splénectomisés (antibioprophylaxie avant soins dentaires, consultation rapide en cas de fièvre, carte de splénectomisé ...).

 **Options (accord d'experts) :**

- Examen clinique tous les 6 mois pendant au moins 5 ans comportant la recherche de signes de récurrence potentielle et de signes de dénutrition qui peuvent imposer un avis spécialisé.
- Si splénectomie vaccination contre la grippe tous les ans.
- Bilan biologique : la possibilité d'anémie post-gastrectomie totale justifie la surveillance de la numération formule une fois par an.

- Une échographie abdominale tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans et un cliché thoracique de face tous les ans pendant 3 ans. Ces 2 dernières propositions peuvent être remplacées par un scanner spirale thoracoabdominal tous les 6 mois pendant 3 ans puis surveillance clinique et échographie abdominale comme décrit ci-dessus.
- En cas de gastrectomie partielle la surveillance du moignon gastrique doit débuter 10 ans après la chirurgie et comporter une endoscopie digestive haute tous les 2 ans avec biopsies systématiques (**accord professionnel**).
- Surveillance des récurrences péri-anastomotiques (après gastrectomie totale) par échoendoscopie chez des malades sélectionnés à haut risque de récurrence anastomotique (ex : marge envahie et traitée par radiothérapie).

2. Surveillance après traitement palliatif :

- Pas de recommandations de surveillance. Le suivi doit s'adapter aux signes cliniques.

VIII. Protocoles thérapeutiques :

5FU–cisplatine–trastuzumab

Herceptin® (trastuzumab) 8mg/kg puis 6 mg/kg.

5FU 800 mg/m² en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable.

Cisplatine 80 mg/m² en 1h à J2.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine :

- Pré-hydratation : 2 litres de glucosé à 5% + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures
- Post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5% + 4g NaCl/litre + 2g KCL/litre+ 1 amp gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 21 jours.

Capécitabine–cisplatine–trastuzumab

Herceptin® (trastuzumab) 8mg/kg puis 6 mg/kg

Capécitabine : 1000 mg/m² per os 2 fois par jour du soir de J1 au matin de J15

Cisplatine : 80 mg/m² en 1h à J2 Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Traitement reproduit tous les 21 jours

mFOLFOX6–trastuzumab

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique
400 mg/m² à puis bolus 5FU 400mg/m² puis 5FU 2400 mg/m² sur 46h

Trastuzumab 6 mg/kg à la première cure puis 4 mg/kg)

Traitement reproduit tous les 14 jours.

Capecitabine–oxaliplatine–trastuzumab

Capécitabine 1000 mg/m² per os 2 fois par jour pendant 14 jours puis 1 semaine
de repos Oxaliplatine 130 mg/m² IV à J1

Trastuzumab 8 mg/kg à la première cure puis 6 mg/kg

J1–J1 21j

ECF

Épirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9
%.

Cisplatine 60 mg/m² J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9
%.

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport
ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 jours

Traitement reproduit tous les 21 jours.

ECC (ou ECX)

Épirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Cisplatine 60 mg/m² J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %. Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Capécitabine 625 mg/m² x 2 par jour per os de J2 à J21

Traitement reproduit tous les 21 jours.

EOX

Épirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Oxaliplatine 130 mg/m² J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %

Capécitabine 625 mg/m² x 2 par jour per os de J2 à J2

Traitement reproduit tous les 21 jours

EOF

Épirubicine 50 mg/m² J1 en 15 minutes dans 45 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.

Oxaliplatine 130 mg/m² J1 en 2 heures dans 500 ml de glucosé à 5 %

5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable pendant 20 jours

Traitement reproduit tous les 21 jours.

DCF

Docétaxel 75 mg/m² à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Cisplatine 75 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 %. Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

5FU 750 mg/m²/j en IV continu sur diffuseur portable de J1 à J5

Traitement reproduit tous les 21 jours.

DCF modifié (J1-J1=21J)

Docétaxel 30 mg/m² à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Cisplatine 60 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

5FU 200 mg/m²/j en IV continu sur de J1 à J 21

Traitement reproduit tous les 21 jours.

DCF modifié (J1-J1=14 jours)

Á J1 :

Docétaxel 40 mg/m² à J1 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9 %

Acide folinique 400 mg/m² en 2 heures dans 250 ml de G5 %. Rincer puis 5FU
400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5 % .

5FU 1000 mg/m² en perfusion continue sur 21h.

Á J2 :

5FU 1000 mg/m² en perfusion continue sur 24h

Á J3 :

Cisplatine 40 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à
0,9 % Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport
ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Traitement tous les 14 jours

DX

Docétaxel 30 mg/m² à J1 et J8 en 1 heure dans 20 ml de chlorure de sodium 0,9
%

Capecitabine (Xeloda®) 800 mg/m² 2 fois par jour (soit 1600 mg/m²/24h)
pendant 14 jours

Traitement reproduit tous les 21 jours.

Docétaxel, Oxaliplatine, Capecitabine (TEX)

Docétaxel 35 mg/m² à J1

Oxaliplatine 70 mg/m² à J1

Capécitabine 800 mg/m² 2 fois par jour de J1 à J 14

Traitement reproduit tous les 21 jours

Docétaxel, Oxaliplatine, 5FU (TFOX ou TEF)

Docétaxel 50 mg/m² J1

Oxaliplatine 85 mg/m² J1

5 Fluorouracile 2400 mg/m² sur 46h

Ac Folinique 400 mg/m² J1

J1-J1 14 jours

FLOT

Docétaxel 50 mg/m² J1

Oxaliplatine 85 mg/m² J1

5 Fluorouracile 2600 mg/m² sur 24h

Ac Folinique 200 mg/m² J1

J1-J1 = 14 jours

Docétaxel monothérapie

Docétaxel 75 mg/m² à J1

Traitement reproduit tous les 21 jours.

Paclitaxel

Paclitaxel 80 mg/m² à J1, J8, J15

Traitement reproduit tous les 28 jours.

LV5FU2

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 heures dans 250 ml de G5 % à J1. Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G5 % à J1.

5FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

LV5FU2 simplifié

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %.

Rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 %

puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

LV5FU2–cisplatine

Cisplatine 50 mg/m² à J1 en 30 minutes dans 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine, les volumes et l'apport ionique en NaCl, KCl et sulfate de magnésium est variable selon les équipes.

Acide folinique 200 mg/m² (ou acide l-folinique 100 mg/m²) en 2 h dans 250 ml de G 5 % à J1.

Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 minutes dans 100 ml de G 5 % à J1. 5FU 1200 mg/m² en perfusion continue de 44 heures sur diffuseur portable.

A J2, clamber le diffuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique et le 5FU comme à J1.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

5FU–cisplatine

5FU 800 mg/m²/j en perfusion continue de J1 à J5 sur diffuseur portable

Cisplatine 100 mg/m² en 1 h à J2

Hydratation obligatoire avant et après le cisplatine

–pré–hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1g sulfate de magnésium/litre à passer en 4 heures

-post-hydratation : 2 litres de glucosé à 5 % + 4g NaCl/L + 2g KCl/L + 1 amp
gluconate de calcium/litre à passer en 4 heures

Traitement reproduit tous les 28 jours.

FOLFOX 4

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique à
J1 + LV5FU2

Traitement reproduit tous les 14 jours.

FOLFIRI

Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de
l'acide folinique à J1

+ LV5FU2 simplifié : acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en
2 h dans 250 ml G 5 %. Rincer puis 5FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de
G 5 %

puis 5FU 2 400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans G 5 % sur diffuseur
portable.

Traitement reproduit tous les 14 jours.

LV5FU2 simplifié + mitomycine C

Mitomycine C 7 mg/m² en 15 min en 15 minutes à J1 + LV5FU2 simplifié

Traitement reproduit tous les 28 jours pour la mitomycine C, tous les 14 jours pour le LV5FU2 simplifié.

Radiochimiothérapie post-opératoire

FUFOL faible : 5FU 425 mg/m² + acide folinique 20 mg/m²/j de J1 à J5

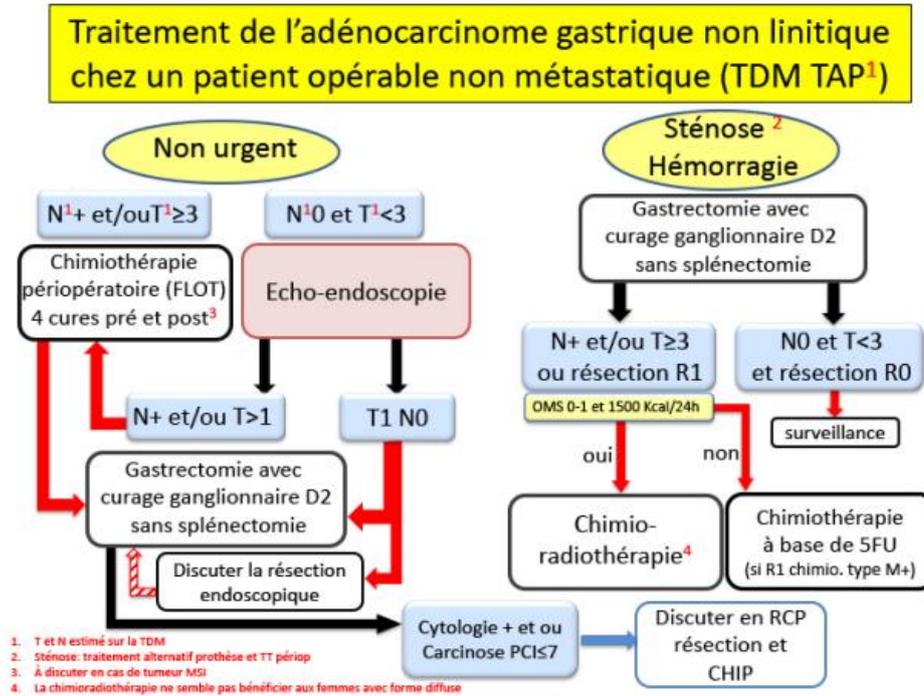
Puis 45 Gy (1,8 Gy/j) associés à 2 cycles de FUFOL faible modifié (5FU 400 mg/m²/j

et acide folinique 20 mg/m²/j) pendant les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie.

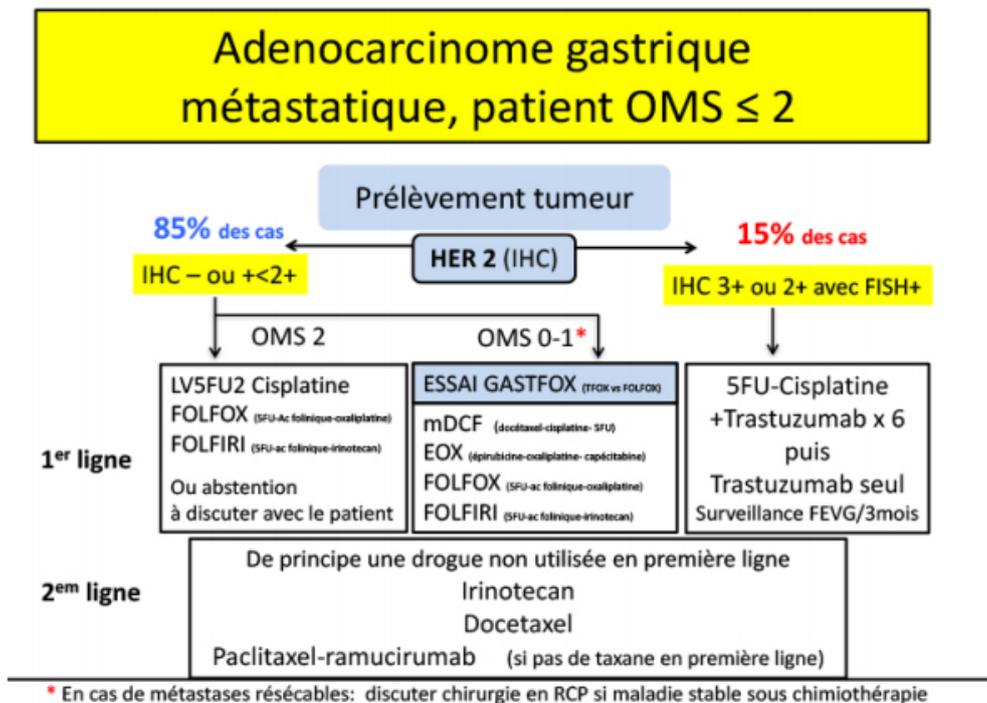
Un mois après la fin de la radiochimiothérapie : 2 cycles de FUFOL faible standard espacés d'un mois. Les 5 cycles de FUFOL peuvent être remplacés par 9 cures de LV5FU2.

IX. Arbres décisionnels :

Conduite à tenir devant une tumeur non métastatique et opérable



Conduite à tenir devant une tumeur métastatique



X. Références :

1. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, Ahmedin Jemal. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN 2018; 68:394–424.
2. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. Journal of Medical Genetics 2010; 47(7): 436–44.
3. Haute Autorité de Santé (HAS). Dépistage de l'infection à Helicobacter pylori : Pertinence et populations concernées – Avril 2010.
4. Heresbach D, Napoléon B, Delchier J, Vaillant E, Lamarque D, Laugier R. Consensus en Endoscopie Digestive (CED). Acta Endoscopica 2009;39(3):206–11.
5. INAHTA. Endoscopic Ultrasound for Evaluating Pancreatic, Gastric, Esophageal and Hepatobiliary Neoplasms [online]. 2008.
6. Institut de Veille Sanitaire (InVS). Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005.
7. Institut de Veille Sanitaire (InVS), Institut National du Cancer (INCa), Réseau Francim, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), Hospices civils de Lyon (HCL). Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 – Estomac [online]. 05/05/2010.
8. Cunningham D, Allum W, Stenning S, Thompson J, Van de Velde C, Nicholson M et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. N Engl J Med 2006; 355:11–20.
9. Ychou M, Boige V, Pignon JP., Conroy T., Bouché O., Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for

- resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715–21.
10. Al Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Apr 10. pii: S0140–6736(18)32557–1.
 11. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851–6.
 12. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–97.
 13. Taberner J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, Song C, Wu H, EngWong J, Kang Y. Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Final analysis of a Phase III study (JACOB). *ESMO* 2017; abs 6160
 14. Hecht JR, Bang YJ, Qin S, Chung HC, Xu JM, Park JO, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): the TRIO-013/LOGIC Trial. A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016;34:443–51.

15. Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after Epirubicin, Cisplatin and Fluorouracil for gastric cancer: TNCD – Chapitre 2 : Cancer de l'estomac – 24/06/2019 46 results of a randomized trial. Br J Cancer 1999; 80: 269–72.
16. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997;15:261–7.
17. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991–7.
18. Rougier Ph, Ducreux M, Majhoubi M, Pignon JP, Belleqih S, Oliviera J et al. Efficacy of combined 5-fluorouracil and cisplatin in advanced gastric carcinomas. A phase II trial with prognostic factor analysis. Eur J Cancer 1994; 30: 1263–9.
19. Mitry E, Taieb J, Artru P, Boige V, Vaillant JN, Clavero-Fabri MC et al. Combination of folinic acid, 5-fluorouracil bolus and infusion, and Cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction carcinoma. Ann Oncol 2004 ; 15: 765–9
20. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol 2008;26:1435–42.
21. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K et al. TNCD – Chapitre 2 : Cancer de l'estomac – 24/06/2019 45 al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer– A

- andomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft internistische onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47:2306– 14.
22. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:78–86
23. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4438–44.
24. Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of Paclitaxel Versus Irinotecan in Patients with TNCD – Chapitre 2 : Cancer de l'estomac – 24/06/2019 42 Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). *Oncologist*. 2019;24:18–e24.
25. Fuchs CS, Tomasek J, Yang CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31–9
26. Wilke H, K Muro, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224–35
27. Lordick F, Kang YK, Salman P, Oh SC, Bdoky G, Kurteva G, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a

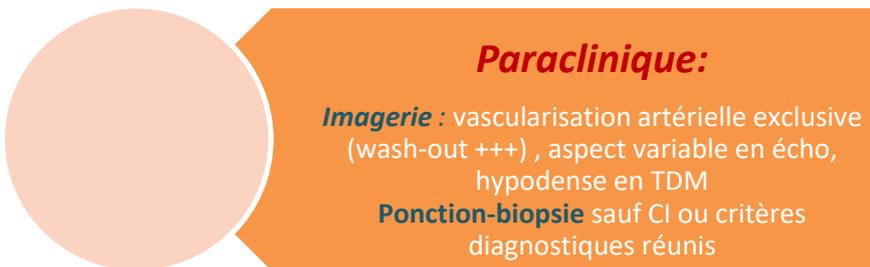
- randomized, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:490-99
28. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, Murad AM, Al Batran SE, Ilson DH et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo controlled trial of rilotumumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients with advanced MET-positive gastric or gastroesophageal junction cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 4000).
29. Malka D, François E, Penault-Llorca F, Castan F, Bouché O, Bennouna J, et al. FOLFOX alone or combined with rilotumumab or panitumumab as first-line treatment for patients with advanced gastroesophageal adenocarcinoma (PRODIGE 17-ACCORD 20-MEGA): a randomised, open-label, three-arm phase II trial. *Eur J Cancer* 2019;115:97-106.
30. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:1437-1448.
31. Boku N, Kang Y, Satoh T, Chao Y, Kato K, Chung HC, Chen J, Muro K, Kang WK, Yoshikawa T, Oh SC, Tamura T, Lee K, Chen L. A phase 3 study of nivolumab in previously treated advanced gastric or gastroesophageal junction cancer : Updated results and subset analysis by PD1-L1 expression. *ESMO 2017 abs 6170*.
32. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, Lee KW, Wyrwicz L, Schenker M, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29:2052-2060.

Carcinome hépato- cellulaire

I. Introduction :

- Le CHC se développe le plus souvent sur une hépatopathie chronique sous-jacente, cirrhose le plus souvent. Sa gravité tient aux caractéristiques de la tumeur elle-même et au terrain sur lequel elle se développe, la cirrhose, qui peut se compliquer d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire.
- 2.3% chez l'homme selon le registre du cancer du Rabat.
- Les décisions thérapeutiques doivent tenir compte du terrain sous-jacent, qui impacte les possibilités de traitement envisageables.
- La possibilité d'un traitement à visée curative doit être évaluée systématiquement en l'absence de contre-indication locale ou générale.
- L'avis d'une RCP de recours spécifique aux tumeurs hépatiques doit être pris en considération quand plusieurs options thérapeutiques sont possibles.

II. Diagnostic :



1. Circonstances de découverte:

a. Facteurs de risque :

- Hépatopathie chronique au stade de cirrhose ou de fibrose avancée, quelle que soit sa cause, en particulier associées, évoluant depuis longtemps et/ou mal contrôlée.
- Hépatite B au stade de cirrhose ou non
- Age, sexe masculin, syndrome métabolique.

b. Clinique : asymptomatique, ou signes communs aux tumeurs du foie

- Gêne, pesanteur, douleur de l'hypochondre droit ou de l'épigastre.
- Perception d'une masse de l'hypochondre droit ou de l'épigastre, hépatomégalie.
- Altération de l'état général, syndrome inflammatoire (clinique ou

biologique).

- Ictère (ou simple cholestase biologique portant sur les γ -GT).
- Hémopéritoine (rupture d'un CHC).

2. Paraclinique :

Le **dépistage** du CHC chez un patient atteint de cirrhose est semestriel : il est réalisé par échographie à condition que l'état du patient permette d'envisager un traitement curatif si un CHC était trouvé.

c. Imagerie :

- Le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition artérielle, portale et tardive :

Phénomène de wash-out : existence d'un nodule hypervascularisé au temps artériel précoce avec lavage (*wash-out* : hypodensité ou hypointensité par rapport au parenchyme hépatique non tumoral) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral.

- **IRM hépatique** : distinction entre nodule de régénération et nodule cancéreux.
- **Echographie de contraste** : sensibilité supérieure pour dépister l'hypervascularisation à la phase artérielle par rapport au scanner.
Non recommandée pour le diagnostic non invasif de CHC (présentation échographique similaire au cholangiocarcinome).
- Le 18F-FDG TEP-scan : Pas de place.

d. Ponction biopsie dirigée :

- Foie non tumoral :

Indiquée :

- Absence d'argument clinique, radiologique ou biologique d'une cirrhose.

➤ Foie tumoral :

Utile pour :

- La caractérisation des tumeurs à visée thérapeutique.
- L'évaluation pronostique.

Indiquée :

- Si traitement systémique est envisagé.
- En cas d'imagerie atypique, de nodule < 1 cm.

Contre-indications :

- Risque hémorragique : thrombopénie < 60 G/L, TP < 50 %.
- Ascite abondante (évacuer d'abord!).
- Localisation inaccessible.

Complications :

- Faux négatifs (ramène du tissu non-tumoral).
- Rarement ensemencement du trajet de ponction par des cellules malignes.

e. Dosage de l' α -foeto-protéine (α FP) :

N'est plus recommandé ! Bonne spécificité mais trop peu sensible (notamment pour les petites tumeurs bien différenciées), son seul intérêt actuel est à visée pronostique.

f. Critères diagnostiques du CHC :

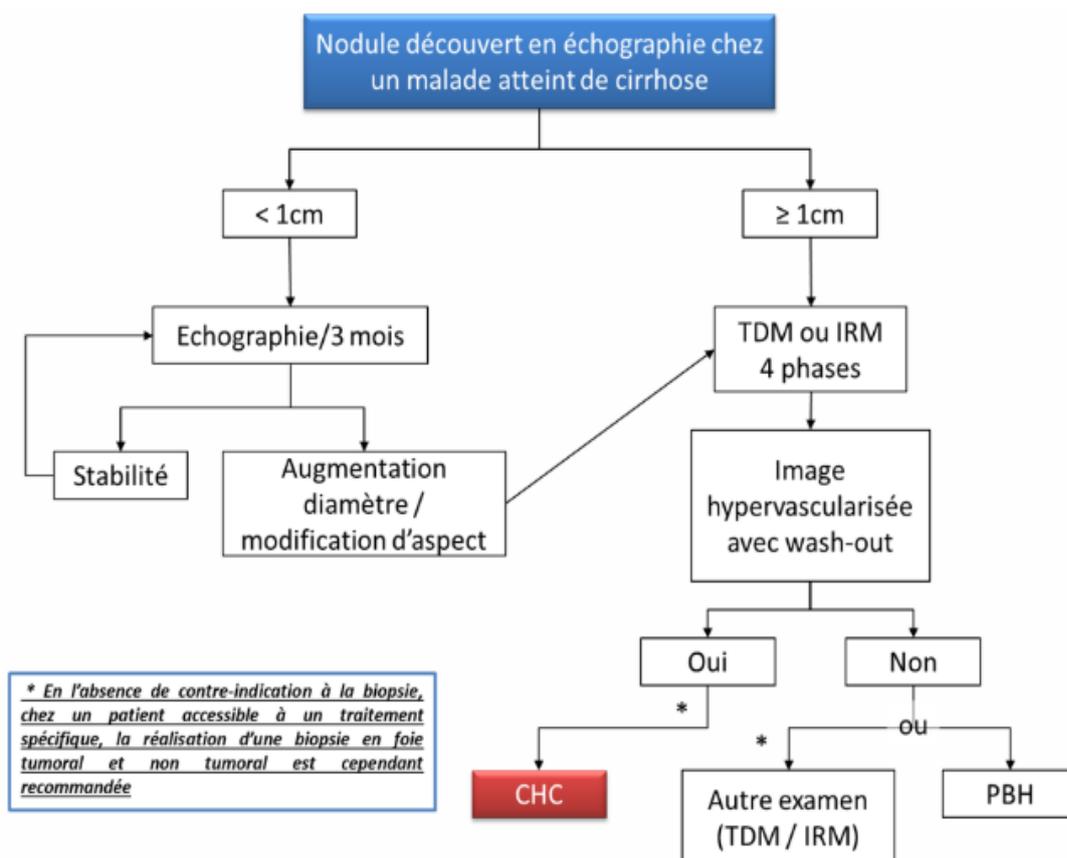
✚ Référence :

- Etude histologique d'un fragment tumoral comparé à un fragment de foie non tumoral prélevé simultanément.

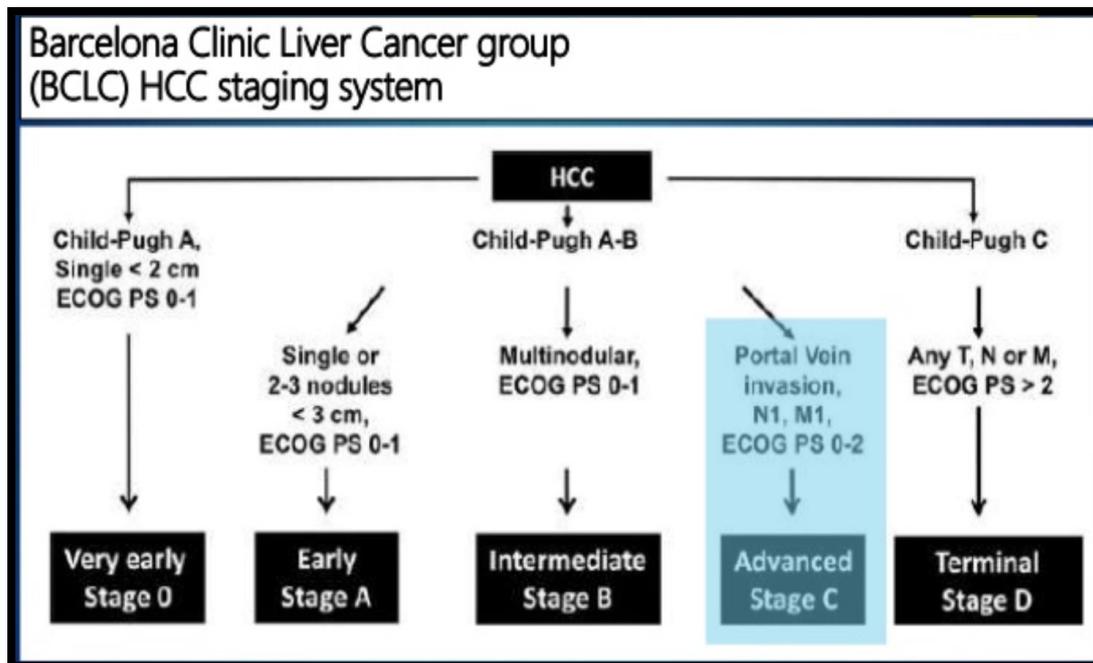
✚ Options :

- Utilisation de **critères non invasifs** chez les patients cirrhotiques non accessibles à la biopsie .
- La validité de ces critères (**actualisés en 2011 par l'AASLD**), nécessite :
 - **La certitude du diagnostic de cirrhose.**
 - **Si nodule >1cm** : Aspect typique de CHC (*Phénomène de wash-out*) en imagerie.
 - **Nodule <1cm** : Surveillance par imagerie tous les 3mois.
 - **Présence de facteurs de risque de CHC** (âge > 55 ans, sexe masculin, caractère évolué de la cirrhose), l'augmentation de la taille du nodule ou d'AFP et la présence d'une obstruction portale ayant les caractères d'une obstruction vasculaire tumorale.
 - Elévation d'AFP, même supérieure à 400 ng/ml, n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives.

Conduite à tenir devant un nodule hépatique de découverte en échographie chez un malade atteint de cirrhose



III. Classification :



IV. Bilan d'extension :

- Examen clinique.
- Dosage d'AFP.
- IRM abdominal.
- Scanner thoracique (avec injection de produit de contraste) ou scanner thoraco-abdominal.
 - Localisation, nombre et taille des lésions.
 - Présence d'une capsule et/ou de tumeurs « filles ».
 - La vascularisation portale et sus-hépatique.
 - L'existence d'adénopathies ou de métastases viscérales (poumons, os, surrénales...).
 - Le retentissement sur les voies biliaires. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques.

V. Evaluation du foie non tumoral :

L'évaluation de l'atteinte hépatique comprend le bilan étiologique, l'appréciation de l'insuffisance hépatocellulaire (score de Child-Pugh) et l'évaluation de l'hypertension portale par fibroscopie œsogastroduodénale.

Score de CHILD-PUGH

Points	1	2	3
Encéphalopathie (grade)	Absente	1 et 2	3 et 4
Ascite	Absente	Légère	Modérée
Bilirubine (mg/dl)	1-2	2-3	> 3
Albumine (g/dl)	3,5	2,8-3,5	< 2,8
PTT (seconde prolongée) ou INR	1-4 < 1,7	4-6 1,7-2,3	> 6 > 2,3

Child-Pugh A : 5-6 points
Child-Pugh B : 7-9 points
Child-Pugh C : 10-15points

VI. Bilan pré-thérapeutique :

- Etat général (grade OMS).
- Recherche de comorbidités (cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme associé), notamment si une transplantation est envisagée : insuffisance cardiaque et respiratoire, cancers broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur.
- Recherche du syndrome dysmétabolique (HTA, diabète, dyslipidémie) et ses complications.

- Un bilan préopératoire en concertation avec l'anesthésiste doit être effectué si la chirurgie est envisagée.
 - EFR.
 - Gazométrie.
 - ECG.
 - Echocardiographie.
 - Scintigraphie myocardique...
- Les contre-indications du traitement systémique doivent être recherchées en cas d'orientation vers un traitement palliatif.

VII. Traitement :

1. Traitement à visée curative :

a. Transplantation [1] :

- *Indiquée* que chez les patients atteints de CHC sur cirrhose.
- Elle présente l'avantage de traiter la tumeur et la cirrhose.
- Un traitement par immunosuppresseurs à vie est alors nécessaire.
- En pratique, la transplantation ne peut être proposée qu'à une faible proportion de malades en raison de :
 - la pénurie de greffons ;
 - critères d'âge : inférieur à 65 ans ;
 - *critères* carcinologiques stricts *de Milan*:
- CHC strictement localisé au foie unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre.
- Ou présence de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre.
- Absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire.
 - Non recommandée en présence d'un :
 - alcoolisme actif,
 - état physiologique altéré,

- si un suivi médical au long cours ne paraît pas envisageable.

b. Résection tumorale :

- Son indication est appréciée selon la fonction hépatique du patient :
 - en l'absence de cirrhose : elle doit être discutée en première intention ;
 - en cas de cirrhose : elle est réservée aux patients avec une fonction hépatique conservée (Child–Pugh A), et sans signe d'hypertension portale [2].
- Le volume du futur foie restant doit représenter au moins 40% du volume hépatique total.
- Idéalement, la résection d'un CHC doit consister en une résection anatomique comportant des marges de 2 cm [3].
- L'hépatectomie partielle sur cirrhose expose principalement au risque d'insuffisance hépatique prolongée (ascite, ictère), principale cause de mortalité postopératoire précoce.

c. Destruction percutanée [4] :

- Constitue une alternative à l'hépatectomie partielle.
- Discutée en fonction de la topographie de la tumeur, de sa taille, de la fonction hépatique (hémostase en particulier), des comorbidités et du choix du patient.
- Consiste à détruire in situ la tumeur sous anesthésie générale, après la mise en place d'une aiguille sous contrôle par imagerie.
- Avantage : préserver le parenchyme non tumoral.
- Techniques :

- **Radioréquence :**
 - **Indiquée** si : Tumeur moins de 3 cm, est accessible à la ponction sous échographie ou scanner, et se situe à distance du hile et des grosses voies biliaires.
 - **Contre-indiquée** : anastomose bilio-digestive ou une ascite importante.

- **Alcoolisation :**
 - **Indiquée** si radiofréquence non faisable pour les CHC < 2cm.

a. Traitement adjuvant :

Pas de preuve pour recommander un traitement adjuvant.

2. Traitement à visée palliative :

a. Chimioembolisation artérielle [2] :

✚ **Principe :**

Elle consiste à injecter une chimiothérapie dans l'artère hépatique couplée à l'injection d'embolies lors d'une artériographie.

✚ **Indiquée :**

En absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0).

Les modalités de la CE (type de chimiothérapie, agent d'embolisation, avec ou sans lipiodol, répétition systématique ou à la demande des séances) et de **surveillance** après traitement ne sont pas consensuelles.

- privilégier des chimioembolisations sélectives ou hyper-sélectives.

Echec de la CE : apparition d'une invasion macrovasculaire, d'une dissémination extra-hépatique, ou de façon moins consensuelle par une augmentation de l'AFP après CE, l'absence de réponse radiologique complète

après deux CE ou l'apparition de nouvelles lésions moins de six mois après la réalisation de la CE.

b. Traitement systémique :

✚ Traitement de première ligne :

➤ **Sorafénib [5] :**

- Un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinases.
- Allongement significatif de la survie globale et de la survie sans progression **versus placebo**.
- AMM en octobre 2007.
- **Indication** : Traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (TH, résection chirurgicale, destruction percutanée, CE), ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A.

➤ **Lenvatinib [6] :**

- Un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinase à effet anti-angiogénique (VEGFR 1-3), bloquant également la voie du FGFR (importante dans les CHC), PDGFR α , RET, and KIT.
- Efficacité équivalente au sorafénib chez des patients avec un CHC au stade B ou C de la classification BCLC, un stade A de Child-Pugh, et un indice ECOG PS \leq 1.

➤ **Atezolizumab/bevacizumab :**

Approuvé par la FDA le 29 mai 2020 chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résécable ou métastatique qui n'ont pas reçu de traitement systémique antérieur.

✚ Traitement de seconde ligne :

➤ **Regorafenib [7] :**

- Un inhibiteur de VEGFR1-3, c-Kit, TIE-2, PDGFR- β , FGFR-1, RAF-1, BRAF.

- Efficacité supérieure versus placebo chez des patients Child A après échec du sorafénib.
- **Cabozantinib [8] :**
- Un inhibiteur des VEGFR 1–3, de c–met et AXL.
 - Efficacité supérieure versus placebo chez des patients Child A après échec du sorafénib.
 - AMM européenne en novembre 2018.
- **Ramucirumab [9] :**
- Anticorps humanisé inhibant l'activation des ligands du récepteur VEGF–2.
 - Efficacité supérieure versus placebo chez des patients avec aFP > 400 ng/ml.
 - En attente d'AMM européenne.

L'avenir proche : les immunothérapies

- **Nivolumab [10] :**
- Anticorps monoclonal humanisé IgG4 anti–PD–1.
 - A montré des résultats prometteurs dans la phase I / II CheckMate–040 chez des patients déjà traités par sorafénib.
 - FDA a approuvé l'utilisation du nivolumab en seconde ligne après administration préalable de sorafénib indépendamment du statut PD–L1 en septembre 2017.
- **Pembrolizumab [11] :**
- Anticorps monoclonal humanisé anti–PD–1.
 - A montré des résultats prometteurs en phase II chez des patients déjà traités par sorafénib.
 - Approuvé par la FDA en seconde ligne après échec du sorafénib en novembre 2018.

Et à court terme

L'association d'Atezolizumab et cabozantinib ou les associations du pembrolizumab avec le lenvatinib ou le régorafenib sont également prometteuses.

✚ **Toxicité :**

- **Sorafenib** : Diarrhée + Sd main pied, HTA, risque de rupture de VO (FOGD avant traitements et prévention en cas de VO $G \geq 2+++$).
- **Lenvatinib** : moins de Sd main pied, plus de HTA.
- **Regorafenib** : Sd main pied, HTA.
- **Cabozantinib** : Sd main pied, HTA, cytolysse hépatique, diarrhées...
- **Ramucirumab** : HTA, protéinurie
- **Bevacizumab** : HTA, protéinurie, hémorragie, thrombose
- **Immunothérapie** : dysthyroïdie, colite, pneumopathie...

c. **Méthodes en développement :**

➤ La radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique (6 à 20 Gy/séance) [12] :

- Elle nécessite des accélérateurs de particules de dernière génération avec système d'imagerie intégré pour réaliser un gating respiratoire.
- Cette technique est réalisable même pour de gros CHC, qui ne présentent pas une contre-indication à la radiothérapie stéréotaxique – 6 séances de 6 à 9Gy en fonction de la dose reçue par le foie non tumoral.

La radiothérapie stéréotaxique est réservée aux patients avec CHC unique ou paucinodulaire non accessibles à la résection chirurgicale, la transplantation et la radiofréquence. Elle s'applique aux lésions < 5 cm, car au-delà il existe un risque important d'hépatite radique.

➤ **Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose (≤ 5 Gy/séance) [13] :**

- **Avantage :** délivrer de fortes doses d'irradiation sur le nodule tumoral en épargnant, de façon relative, le parenchyme hépatique péri-tumoral.
- Elle ne doit être discutée que chez les patients ayant un CHC unique ou paucinodulaire < 5 cm qui ne peuvent pas bénéficier des options curatives.
- La meilleure indication serait les CHC uniques de 4–10 cm non éligibles à la résection chirurgicale, la RFA ou la transplantation hépatique.

➤ **La radiothérapie interne sélective (Radioembolisation) [14] :**

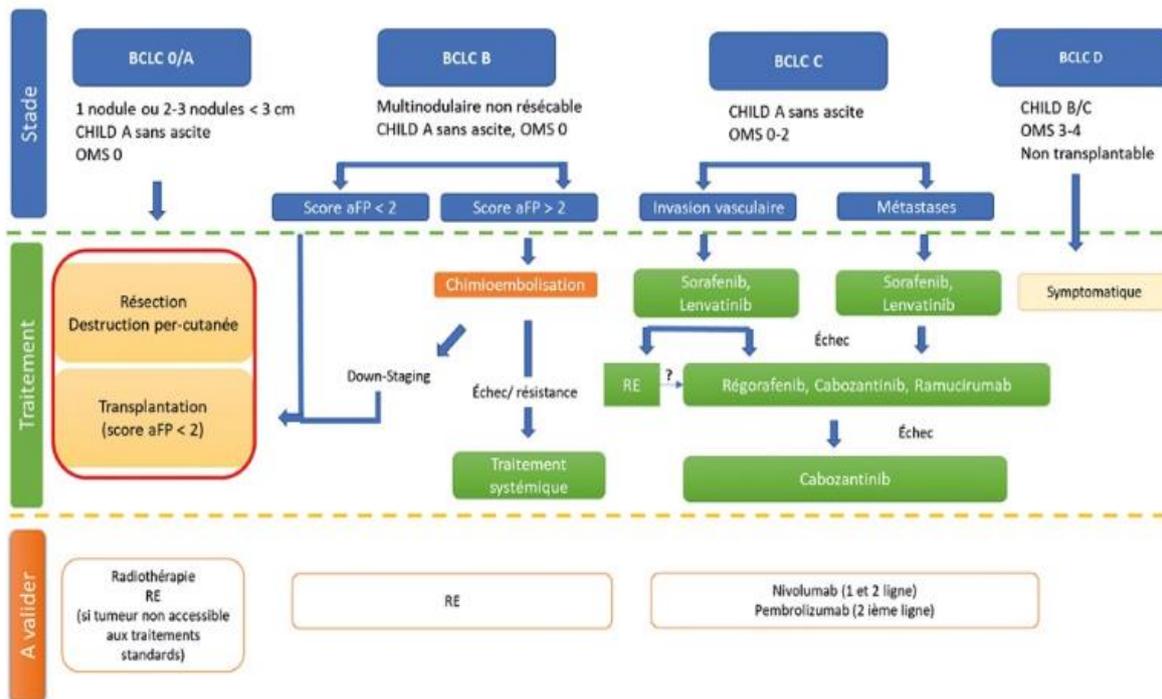
- **Principe :** Injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement β^- .
- **Contre-indications :** Child-Pugh > 7 , hyperbilirubinémie > 35 $\mu\text{mol/L}$ l'ascite clinique, l'existence d'un shunt digestif qu'on n'aurait pas pu emboliser.
- **Mauvaises indications :** envahissement hépatique majeur $> 50\%$, maladie extra-hépatique significative, thrombose portale tronculaire.

La place de la radioembolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas encore définie ; néanmoins malgré ces résultats négatifs il existe des arguments, sur des études rétrospectives, pour un bénéfice de la RE chez les patients avec envahissement vasculaire (n'atteignant pas le tronc porte) (Edeline, Crouzet L et al 2016). De ce fait, l'HAS a autorisé en 2018 l'utilisation de THERASPHERE "dans les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib". Ces indications devront donc être discutées au cas par cas en RCP spécialisée et pourront prendre en compte des critères de qualité de vie.

d. Indications thérapeutiques :

➤ CHC sur cirrhose :

Conduite à tenir devant un CHC sur cirrhose



❖ *CHC accessible à un traitement curateur :*

Il s'agit des CHC qui sont potentiellement éligibles à une transplantation hépatique (d'emblée ou après down-staging efficace), définis par un score aFP < 2 et incluant le groupe des CHC entrant dans les critères de Milan.

✓ **Cirrhose Child-Pugh A :**

Recherche de contre-indication à la transplantation hépatique (TH) : âge > 70 ans, métastase extra hépatique y compris ganglionnaire, maladie extra hépatique sévère, infection VIH non contrôlée, obstruction portale néoplasique.

▪ **En absence de contre-indication à la TH :**

✚ **Références :**

- Référencer à un centre de transplantation (**grade B**).
- Discussion d'un traitement local (résection hépatique, destruction percutanée, CEL).

✚ **Trois options peuvent être discutées :**

- Si le délai d'attente prévisible est court : mise sur la liste d'attente sans traitement néoadjuvant.
- Traitement local et mise sur la liste d'attente.
- Traitement local à visée curative. Transplantation de sauvetage à discuter en cas de récurrence.

▪ **En présence de contre-indication à la TH :**

✚ **Références :**

- Discussion entre résection et destruction percutanée (**grade B**).
- En cas de contre-indication à la résection ou à une destruction percutanée, discussion de chimioembolisation hypersélective ou de radiothérapie stéréotaxique dans un centre régional de référence (**avis d'expert**).

Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit carcinome hépatocellulaire

Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit carcinome hépatocellulaire			
		Destruction percutanée	Résection
Nombre et taille des nodules tumoraux	Nodule unique	≤ 3 cm	3 à 5 cm
	≥ 2 nodules	2 ou 3 nodules situés dans des zones éloignées	2 ou 3 nodules situés dans le même segment
Localisation des nodules tumoraux		Profonde	Superficielle
Fonction hépatique		Bonne ^a	Excellente ^b
Hypertension portale		Oui	Non

^a Malades appartenant principalement à la classe A de Child-Pugh.
^b Critères à définir.

Traitement néo-adjuvant ou adjuvant après résection ou radiofréquence :

✚ Référence :

- Pas de traitement adjuvant (*grade C*).
- Prise en charge de l'hépatopathie chronique
 - Traitement étiologique : arrêt de l'alcool, éradication du VHC, contrôle du VHB...
 - Prise en charge des comorbidités : alcool, surpoids, diabète...
 - En cas de cirrhose, recherche de VO et autres lésions d'HTP et traitement préventif éventuel.

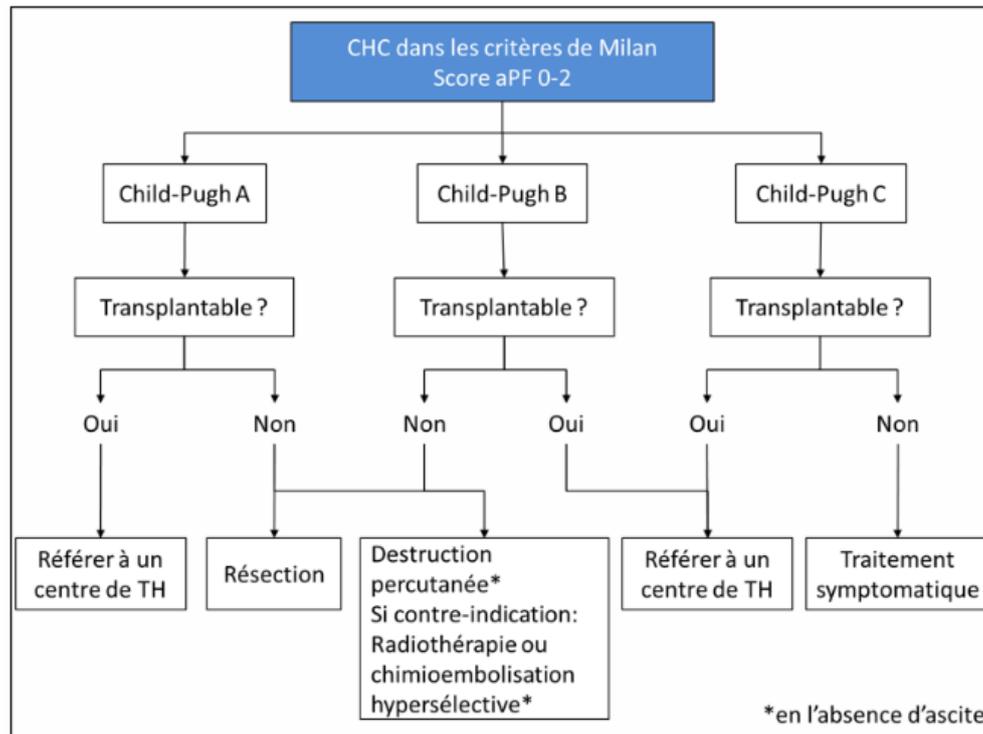
✓ Cirrhose Child-Pugh B et C:

✚ Références :

- Transplantation hépatique (TH) pour cirrhose grave, à discuter avec un centre de référence (*grade C*).
- Si contre-indication à la TH : destruction percutanée pour les malades de la classe B ≤ 7 de Child-Pugh en l'absence d'ascite importante (*grade C*).

- Lorsqu'un traitement étiologique est possible (sevrage alcoolique, éradication virale C, contrôle de la réplication virale B...), la cirrhose peut s'améliorer et la discussion thérapeutique vis-à-vis du CHC peut être réévaluée.

Conduite à tenir devant un CHC avec un score AFP 0-2



❖ CHC non curable :

✓ Cirrhose Child-Pugh A :

▪ Traitement de première ligne

En l'absence de contre-indication à la chimioembolisation (obstruction portale ou métastase extra-hépatique).

✚ Référence :

- Chimioembolisation artérielle (*grade A*).

En cas de non-indication (N+, M+, anomalie du flux portal) ou d'échec de la chimioembolisation chez un patient à l'état général conservé (OMS \leq 2) :

 Référence :

- Sorafénib : 800mg par jour en deux prises en continu (*grade A*).
- Atezolizumab/bevacizumab (*grade A*).
- Lenvatinib : 12 mg par jour si $>$ 60 kg et 8 mg par jour si poids $<$ 60 kg (*grade A / en attente de remboursement*). Son utilisation en cas d'intolérance (toxicité grade 3/4) non contrôlable précoce au sorafénib pourra être discutée.

 Option :

- Radioembolisation : chez des patients non éligibles au sorafénib, OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée et une thrombose portale (*grade C*).

▪ Traitement de deuxième ligne

 Référence :

- Régorafénib à 160mg/jour trois semaines sur 4 (*grade A*) : chez des patients ayant une fonction hépatique préservée (Child A), un index OMS $<$ 2, progressifs (et non intolérants) sous sorafénib.
- Cabozantinib : 60 mg/jour en continu (*grade A / en attente de remboursement*). Le cabozantinib peut être utilisé après échec du sorafénib en deuxième ou troisième ligne et chez les patients intolérants au sorafénib.

 Option :

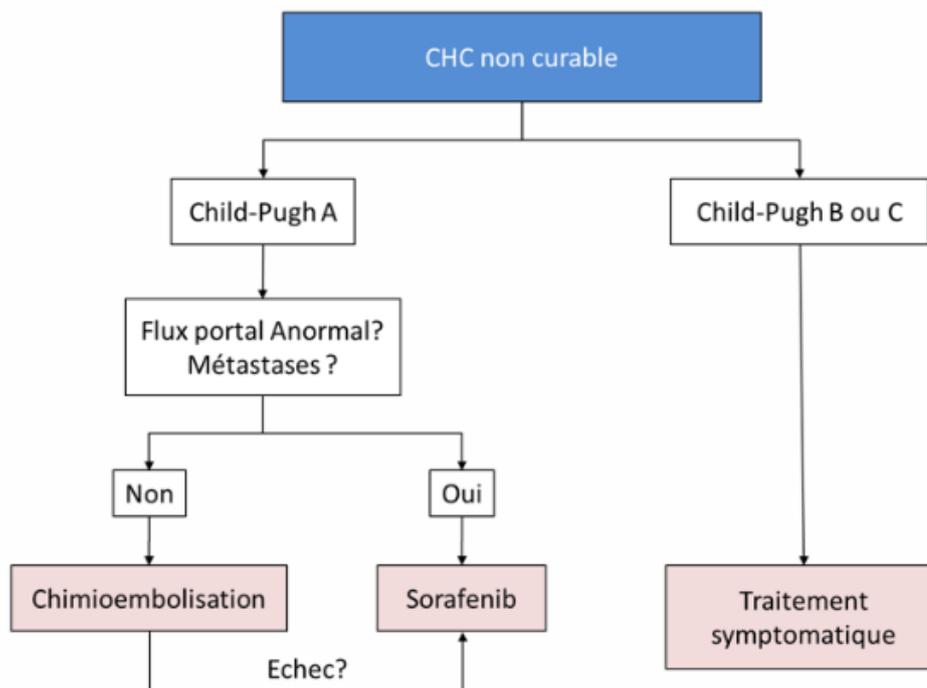
- Radioembolisation : chez des patients en échec du sorafénib, OMS 0-1, avec une fonction hépatique préservée en l'absence d'évolution extra-hépatique (*grade C*).

✓ Cirrhose Child-Pugh B ou C

Référence :

- Traitement symptomatique (*grade C*).

Conduite à tenir devant un CHC non curable



➤ CHC sur foie non cirrhotique :

✚ Référence

- Résection (*grade C*)

Les indications sont plus larges que lorsqu'il existe une cirrhose. L'examen histologique du foie non tumoral est donc indispensable et doit être disponible au moment de la discussion en RCP. La résection donne de bons résultats lorsqu'il n'y a pas d'envahissement portal.

Options

- Si une résection n'est pas retenue, la discussion des autres traitements se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une cirrhose (*accord d'experts*).

VIII. Surveillance :

1. Après transplantation :

Les modalités seront discutées avec le centre de transplantation.

- Il convient de surveiller les patients de manière étroite durant les 2 premières années durant lesquelles le taux de récurrence est le plus élevé.
- Les sites extra hépatiques (en particulier le poumon) sont les plus fréquemment atteints lors d'une récurrence.
- Les modalités de surveillance pourront être adaptées selon les risques individuels de récurrence (taille et nombre de tumeurs, envahissement vasculaire, degré de différenciation tumorale, AFP).

2. Après résection :

Le taux élevé de récurrence sous forme essentiellement hépatique uni- ou pauci-nodulaire justifie une surveillance étroite :

- clinique + biologie (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ;
- scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ;
- imagerie hépatique : on distingue deux périodes successives.

a. Surveillance post thérapeutique :

IRM (ou à défaut TDM) hépatique – échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance tous les 3 mois pendant 2 (à 3) ans.

b. Après cette surveillance, détection de nouveaux CHC :

Deux options possibles :

- IRM (ou à défaut TDM) hépatique tous les 6 mois à vie ;
- échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

3. Après destruction percutanée :

Le suivi doit se faire idéalement dans le centre ayant pratiqué le geste par IRM (ou TDM) et échographie en fonction des habitudes des centres selon un rythme trimestriel pendant 2/3 ans puis semestriel. En l'absence de consensus, et compte-tenu des contraintes d'accessibilité aux équipements de radiologie (IRM/TDM), il pourra être proposé au minimum le schéma de surveillance suivant :

- clinique + biologie (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ;
- scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ;
- imagerie hépatique : on distingue deux périodes successives.

a. Surveillance post-thérapeutique :

IRM hépatique à M1 puis IRM (ou à défaut TDM) hépatique – échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance tous les 3 mois pendant 2 (à 3) ans.

b. Après cette surveillance, détection de nouveaux CHC :

Deux attitudes possibles :

- IRM (ou à défaut TDM) hépatique tous les 6 mois à vie ;
- échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

4. Après radiothérapie stéréotaxique ou de conformation :

Une IRM est souhaitable.

- Ne doit pas être programmée trop précocement (plutôt 3 mois après la fin de l'irradiation).
- La sémiologie radiologique doit être affinée car il est souvent difficile de différencier la persistance de tissu tumoral viable avec une réaction d'hépatite post-radique péri-lésionnelle.
- La poursuite de la surveillance n'est pas standardisée mais pourrait être identique à celle préconisée après destruction per-cutanée (*avis d'experts*).

5. Après chimioembolisation (*avis d'expert*)

- Contrôle 6 semaines après une séance.
- Avec évaluation clinique et biologique (tests hépatiques et AFP).
- IRM hépatique (+ scanner sans injection en cas de chimioembolisation lipiodolée).
- Etant donné l'hétérogénéité des pratiques, les modalités de surveillance seront adaptées au cas par cas et en fonction du rythme des sessions.

6. En cas de traitement par sorafénib ou régorafénib (*avis d'expert*) :

- Une surveillance clinique + biologie (test hépatiques et AFP) est recommandée tous les mois.
- Imagerie tous les 2 à 3 mois par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM hépatique et scanner thoracique.

IX. Références :

1. Mazzaferro , V., E. Regalia , R. Doci , S. Andreola , A. Pulvirenti , F. Bozzetti , F. Montalto , M. Ammatuna , A. Morabito and L. Gennari (1996). "Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis." *New England Journal of Medicine*334(11): 693–700.
2. Bruix, J. and M. Sherman (2005). "Management of hepatocellular carcinoma." *Hepatology*42(5): 1208–1236.
3. Shi, M., R. P. Guo, X. J. Lin, Y. Q. Zhang, M. S. Chen, C. Q. Zhang, W. Y. Lau and J. Q. Li (2007). "Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial." *Ann Surg*245(1): 36–43.
4. Cho, Y. K., J. K. Kim, M. Y. Kim, H. Rhim and J. K. Han (2009). "Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies." *Hepatology*49(2): 453–459.
5. Llovet, J. M., S. Ricci, V. Mazzaferro, P. Hilgard, E. Gane, J. F. Blanc, A. C. de Oliveira, A. Santoro, J. L. Raoul, A. Forner, M. Schwartz, C. Porta, S. Zeuzem, L. Bolondi, T. F. Greten, P. R. Galle, J. F. Seitz, I. Borbath, D. Haussinger, T. Giannaris, M. Shan, M. Moscovici, D. Voliotis and J. Bruix (2008). "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma." *N Engl J Med*359(4): 378–390.
6. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL.(2018) " Lenvatinib versus sorafenib in first–line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non–inferiority trial". *Lancet*. Mar 24;391(10126):1163–117.
7. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ,

- Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. Jan 7;389(10064):56-66.
8. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. (2018). "Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma". *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):54-63.
 9. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Pfiffer TE, Okusaka T, Kubackova K, Trojan J, Sastre J, Chau I, Chang SC, Abada PB, Yang L, Schwartz JD, Kudo M; REACH Trial Investigators (2015). Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Jul;16(7):859-70.
 10. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling T Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I (2017). Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. Jun 24;389(10088):2492-250.
 11. Zhu AX, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, Blanc JF, Okusaka T, et al. (2018). "Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib: patient reported

- outcome results across two phase 3 studies (REACH-2 and REACH)". *Annals of Oncology*;29(Issue suppl 8):A 1812.
12. Andolino, DL., Johnson CS. Et al. (2011). "Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15;81(4):447-53.
13. Merle, P., F. Mornex and C. Trepo (2009). "Innovative therapy for hepatocellular carcinoma: three-dimensional high-dose photon radiotherapy." *Cancer Lett*286(1): 129-133.
14. Hilgard, P., M. Hamami, A. E. Fouly, A. Scherag, S. Muller, J. Ertle, T. Heusner, V. R. Cicinnati, A. Paul, A. Bockisch, G. Gerken and G. Antoch (2010). "Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival." *Hepatology*52(5): 1741-1749.

Cancers des voies biliaires

I. Introduction

1. Epidémiologie :

- Les cancers des voies biliaires sont des tumeurs rares. Ils représentent moins de 1% de l'ensemble des cancers, environ 2% des cancers digestifs et 10-15% des cancers primitifs du foie [1].
- Au maroc : ils représentent <2% de l'ensemble des cancers selon le registre des cancers du grand casablanca 2008-2012.
- Il existe une prédominance masculine (sexe ratio H/F de 2), à l'exception des cancers de la vésicule biliaire où il existe une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 1,9 [2, 3].
- L'âge moyen au diagnostic est de 72 ans chez l'homme et 76 ans chez la femme.

2. Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque reconnus sont les suivants [4, 5] :

- La lithiase biliaire.
- Les parasitoses biliaires (distomatoses).
- Les maladies inflammatoires chroniques des voies biliaires.
- Le syndrome métabolique.
- Le tabac.
- Les infections VHB et VHC (risque relatif de 5).
- La présence d'une cirrhose (risque relatif de 20).

II. Diagnostic :

1. Circonstances de découverte :

- La présentation clinique n'est pas spécifique. Les patients sont le plus souvent asymptomatiques à un stade précoce, le diagnostic est souvent fortuit.
- A un stade avancé, les cancers de la voie biliaire peuvent se manifester par :
 - Ictère.
 - Prurit.
 - Gêne abdominale.
 - Douleur de l'hypochondre droit.
 - Fièvre, frissons (tableau d'angiocholite).
 - Perte d'appétit.
 - Perte de poids.
 - Altération de l'état général.

2. Démarche diagnostique :

a. Interrogatoire :

L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque et les comorbidités.

b. Examen clinique :

Les signes physiques sont inconstants et variables selon la localisation, l'évolution et le type de cancer. L'examen clinique repose sur la recherche :

- Ictère, signes de grattage.
- Hépatomégalie.
- Vésicule biliaire palpable (loi de Courvoisier).
- Adénopathie sus claviculaire gauche.
- Ascite.

- Nodules abdominaux (nodules de carcinose).

3. Imagerie :

- **L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec cholangio-IRM:**
Examen de référence :
 - Bilan d'extension locale des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux et distaux [6].
 - Recherche de métastases hépatiques.
- **La tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne :**
 - Elle remplace l'IRM hépatique si celle-ci est non réalisable ou de qualité insuffisante.

4. Confirmation du diagnostic :

La preuve cytologique, par brossage biliaire per-cholangiographique ou per-cholangioscopique, ou histologique est parfois difficile à obtenir, en particulier pour les cholangiocarcinomes infiltrants ou extra-hépatiques.

✚ Indispensable:

Avant traitement palliatif (tumeur non résécable) ou néo-adjuvant.

✚ Hautement recommandée :

Avant chirurgie, notamment en cas de doute diagnostique à l'imagerie et en cas de maladie chronique du foie (cirrhose) sous-jacente.

III. Bilan d'extension :

1. Examen clinique :

- Hépatomégalie.
- Adénopathie sus claviculaire gauche.
- Ascite.
- Nodules abdominaux (nodules de carcinose).

2. Examens paracliniques :

- **La tomodensitométrie (TDM) thoraco–abdomino–pelvienne :**
 - Bilan d'extension ganglionnaire et métastatique.
- **La tomographie par émission de positons (TEP) au 18F–fluorodésoxyglucose (FDG) :**
 - Bilan d'extension à distance.
 - Si résection curative est envisagée.
- **Echoendoscopie +/- ponction:**
 - Si suspicion de tumeur biliaire extra–hépatique et autres examens insuffisants.
- **TDM cérébrale, scintigraphie osseuse :**
 - Si signes d'appel.
- **Marqueurs tumoraux :**
 - Aucun n'est spécifique des cancers biliaires.
 - Le carbohydrate antigène (CA) 19.9 a une sensibilité et une spécificité d'environ 80%.
 - L'antigène carcino–embryonnaire (ACE) et le CA 125 sont moins sensibles (30–50%) et pas plus spécifiques.

IV. Classifications :

Les cancers biliaires sont classés en fonction de leur localisation :

- **Cholangiocarcinomes** :
 - **Cholangiocarcinomes intra-hépatiques** (10-20%) développés aux dépens des voies biliaires intra-hépatiques de deuxième ordre.
 - **Cholangiocarcinomes extra-hépatiques** :
 - Proximaux ou péri-hilaires (tumeurs de Klatskin) (50%), développés aux dépens des canaux hépatiques commun, droit et/ou gauche.
 - Distaux (30-40%), développés sur le cholédoque en aval de l'insertion du canal cystique.
- **Carcinomes de la vésicule biliaire.**
- **Carcinomes de l'ampoule de Vater.**

1. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers biliaires intra-hépatiques :

T- Tumeur primitive :

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-canaulaire.
T1	Tumeur unique, sans invasion vasculaire T1a : ≤ 5 cm de grand axe. T1b : > 5 cm de grand axe.
T2	Tumeur unique avec invasion vasculaire intra-hépatique, ou tumeurs multiples (avec ou sans invasion vasculaire).
T3	Tumeur avec perforation du péritoine viscéral.
T4	Tumeur envahissant localement les structures extra-hépatiques via une invasion hépatique directe.

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	métastase (s) ganglionnaire(s) régionale(s)

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Classification en stades :

Stade	T	N	M
Stade0	Tis	N0	M0
StadeIA	T1a	N0	M0
StadeIB	T1b	N1	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade IIIA	T3	N0	M0
Stade IIIB	T4	N0	M0
	Tout T	N1	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

2. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou tumeurs de Klatskin)

T- Tumeur primitive :

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ /dysplasie de haut grade.
T1	Tumeur confinée à la voie biliaire (invasion jusqu'au muscle ou au tissu fibreux).
T2	Tumeur dépassant la paroi de la voie biliaire. T2a : Extension au tissu adipeux. T2b : Extension dans le parenchyme hépatique adjacent.
T3	Atteinte unilatérale des branches de la veine porte ou de l'artère hépatique.
T4	Atteinte du tronc de la veine porte ou atteinte bilatérale des branches portales ou Atteinte de l'artère hépatique commune ou atteinte bilatérale des canaux biliaires secondaires ou atteinte unilatérale des canaux biliaires secondaires avec envahissement controlatéral de la veine porte ou de l'artère hépatique.

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales.

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Classification en stades :

Stade	T	N	M
Stade0	Tis	N0	M0
StadeI	T1	N0	M0
Stade II	T2a-b	N0	M0
Stade IIIA	T3	N0	M0
Stade IIIB	T4	N0	M0
Stade IIIC	Tout T	N1	M0
Stade IVA	Tout T	N2	M0
Stade IVB	Tout T	ToutN	M1

3. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (au-delà de l'insertion du canal cystique) :

T- Tumeur primitive :

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ /dysplasie de haut grade.
T1	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur moins de 5 mm de profondeur.
T2	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 5 mm et moins de 12mm de profondeur.
T3	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 12 mm de profondeur.
T4	Atteinte du tronc caelique, de l'artère mésentérique supérieure et/ou de l'artère hépatique commune.

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales.

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Classification en stades :

Stade	T	N	M
Stade0	Tis	N0	M0
StadeI	T1	N0	M0
Stade IIA	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0-N1	M0
Stade IIIA	T1 T2 T3	N2	M0
Stade IIIB	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

4. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers de la vésicule biliaire (canal cystique inclus)

T- Tumeur primitive :

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur envahissant la lamina propria ou la musculuse. T1a : Tumeur envahissant la lamina propria. T1b : Tumeur envahissant la musculuse.
T2	Tumeur envahissant les tissus péri-musculaires, sans extension à la séreuse ou dans le tissu hépatique. T2a : Tumeur envahissant les tissus péri-musculaires, sans extension à la séreuse (face péritonéale). T2b : Tumeur envahissant les tissus péri-musculaires, sans extension à la séreuse (face hépatique).
T3	Tumeur avec perforation du <u>péritoine</u> viscéral et/ou invasion directe du foie et/ou d'un organe/structure extra- <u>hépatique</u> (par contiguïté) (estomac, <u>duodénum</u> , colon, pancréas, omentum, voies biliaires extra-hépatiques).
T4	Atteinte du tronc caelique, de l'artère hépatique commune ou envahissant plus de 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté).

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales.

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Classification en stades :

Stade	T	N	M
Stade0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade IIA	T2a	N0	M0
Stade IIB	T2b	N0	M0
Stade IIIA	T3	N0	M0
Stade IIIB	T1 T2 T3	N1	M0
Stade IVA	T4	N0-N1	M0
Stade IVB	Tout T	N2	M0
	Tout T	Tout N	M1

5. Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers de l'ampoule de Vater :

T- Tumeur primitive :

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ/dysplasie de haut grade.
T1	T1a : Tumeur limitée à l' <u>ampoule de Vater</u> ou au sphincter d'Oddi. T1b : Tumeur dépassant le sphincter d'Oddi (invasion péri-sphinctérienne) et/ou envahissant la sous- <u>muqueuse</u> du <u>duodénum</u> .
T2	Tumeur envahissant la musculature du duodénum.
T3	Tumeur envahissant le pancréas. T3a : Envahissement \leq 5 mm dans le pancréas. T3b : Envahissement $>$ 5 mm dans le pancréas, ou envahissant le tissu péri-pancréatique ou la séreuse duodénale mais sans extension à l'axe cœliaque ou à l'artère mésentérique supérieure.
T4	Atteinte du tronc caélique, de l'artère mésentérique supérieure et/ou de l'artère hépatique commune .

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	\geq 4 métastases ganglionnaires régionales.

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Classification en stades :

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b T2	N0	M0
Stade IIA	T3a	N0	M0
Stade IIB	T3b	N0	M0
Stade IIIA	T1a-T1b-T2-T3	N1	M0
Stade IIIB	Tout T	N2	M0
	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

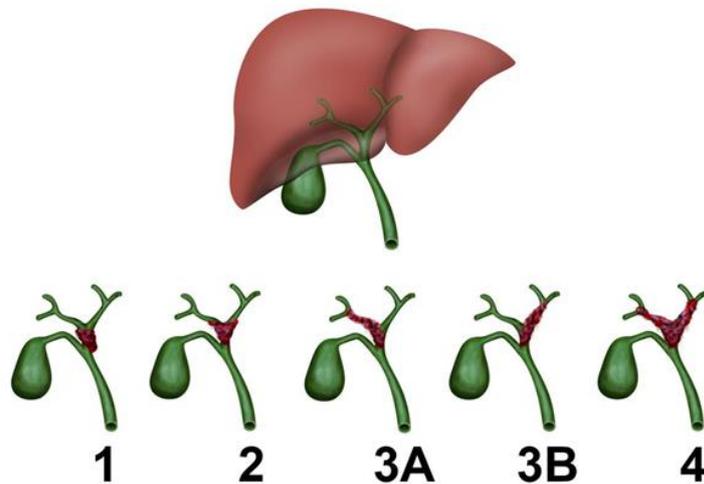
6. Classification japonaise des cancers de l'ampoule de Vater :

D0	Respect de la musculaire muqueuse. Sphincter d'Oddi est atteint superficiellement, non franchi.
D1	Franchissement du sphincter d'Oddi. Atteinte de la sous muqueuse.
D2	Atteinte de la musculaire propre du duodénum.

7. Classification de BISMUTH-CORLETTE

- C'est une classification pré-opératoire.
- Elle est basée uniquement sur le niveau proximal d'extension endobiliaire de la tumeur.
- Elle sous-estime l'extension tumorale chez un tiers des patients.
- Elle ne prend pas en compte l'atteinte vasculaire éventuellement associée.

Bismuth-Corlette classification of perihilar cholangiocarcinomas



V. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan préthérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options thérapeutiques. Ces éléments guident la décision thérapeutique.

Les examens suivants sont réalisés en fonction du traitement envisagé:

- Evaluation de l'état général (classification OMS).
- Score G8 si plus de 70 ans.
- Evaluation onco-gériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17).
- Bilan nutritionnel clinique et biologique (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie).
- Recherche de signes de cirrhose.
- Evaluation cardiologique (ECG, échocardiographie ou scintigraphie cardiaque), si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée.
- Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique, (si pertinente), pour améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements.
- Bilan sanguin (hémogramme, fonctions rénale et hépatique).

VI. Traitement :

1. Traitement à visée curative :

a. Traitement néoadjuvant :

Pas de place.

b. Chirurgie :

+ Objectif :

Obtenir une résection chirurgicale avec des marges R0 tout en préservant un volume de foie restant adéquat.

+ Compte-rendu anatomopathologique :

Il doit comporter:

- Présence de lésions (pré)néoplasiques associées (carcinome in situ, cholangite sclérosante primitive).
- Type tumoral.
- Grade de différenciation.
- Stade.
- Marges (R0, R1, R2).
- Marge de résection au niveau du canal cystique et du lit vésiculaire (cancer de la vésicule biliaire).
- Envahissement lymphatique, vasculaire, péri-nerveux, ganglionnaire, viscéral de contiguïté et métastatique.

Types de résection :

➤ Cholangiocarcinomes intra-hépatiques :

- Résection tumorale avec marge de sécurité de 1 cm [9].
- La lymphadénectomie locorégionale est recommandée [10].

➤ Cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux :

- Pour des cholangiocarcinomes de **type I** de Bismuth, la résection chirurgicale comprend au minimum la résection de la voie biliaire principale avec lymphadénectomie régionale.
- Pour des cholangiocarcinomes de **type II, III ou IV** de Bismuth, la résection chirurgicale comprend une résection de la voie biliaire principale, lymphadénectomie régionale et une hépatectomie majeure (droite ou gauche) voire élargie avec résection de la veine porte [7].

➤ Cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux :

- Duodéno pancréatectomie céphalique avec lymphadénectomie standard et résection de la voie biliaire principale en zone saine selon l'examen extemporané [8].

➤ **Cancers de la vésicule biliaire :**

- **Cancers Tis, T1a, T1b ou T2 découverts fortuitement sur la pièce de cholécystectomie :**
 - Cancers Tis, T1a : Cholécystectomie seule [11].
 - Cancers T1b, T2 : Résection hépatique secondaire associée et un curage ganglionnaire [12].

-L'intervention secondaire de référence : bi-segmentectomie IVb-V avec curage ganglionnaire et éventuellement résection de la voie biliaire.

-Résection du lit vésiculaire (alternative à la bi-segmentectomie) : cancer de petite taille et situé sur le versant libre de la vésicule.

-La résection de la voie biliaire : atteinte du cystique ou envahissement ganglionnaire patent.

- **Cancers localement avancés > T2 :**

-L'intérêt de la résection hépatique est controversé : bi-segmentectomie IVb-V, tri-segmentectomie, hépatectomie droite élargie ou une hépatectomie centrale (IV, V, VIII) associée à une résection du segment I (tumeurs envahissant le pédicule hépatique).

-Le curage ganglionnaire des ganglions du pédicule hépatique, des ganglions pancréatiques antérieurs et postérieurs ainsi qu'un « pelage » de l'artère hépatique jusqu'à sa naissance au niveau du tronc cœliaque.

➤ **Ampullomes vatriens :**

- **Adénocarcinome limité à la muqueuse (D0 de la classification japonaise) :**
 - Ampullectomie endoscopique est recommandée [13].
 - Ampullectomie chirurgicale : Si ampullectomie endoscopique n'est pas réalisable ou après échec d'une ampullectomie endoscopique.

- Adénocarcinome classé D1 et au delà (de la classification japonaise) :
 - Duodéno pancréatectomie céphalique.

c. Transplantation hépatique :

Dans le cas de cholangiocarcinome péri-hilaire non résécable.

d. Thermo-ablations percutanées :

Radiofréquence, cryothérapie, micro-ondes non évalués dans les cancers biliaires.

e. Traitement adjuvant :

-Il n'existe pas d'essai randomisé de radiothérapie ou radio-chimiothérapie adjuvante.

- **Cancers biliaires** : Chimiothérapie adjuvante par capecitabine (8 cycles soit 24 semaines) bénéfique en terme de SG après ajustement selon le sexe, le statut ganglionnaire et le grade histologique vs surveillance (Essai BILCAP) [14].

- **Cancers péri-ampullaires** : Chimiothérapie adjuvante par capecitabine /Gemcitabine bénéfique en terme de SG après ajustement selon : âge, cancer biliaire, différenciation tumorale faible, statut N+vs surveillance (Essai ESPAC-3)[15].

1. Traitement à visée palliative :

Objectif : le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie.

a. Chirurgie palliative :

Les dérivations biliaires chirurgicales ne sont pas supérieures au drainage biliaire endoscopique ou radiologique.

L'efficacité antalgique de la neurolyse coéliquale n'est pas démontrée.

b. Drainage biliaire :

Urgent en cas d'angiocholite.

Indispensable si une bilirubinémie normale avant chimiothérapie.

➤ *Drainage biliaire palliatif :*

▪ **Voie d'abord :**

- Rétrograde endoscopique dans les cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (percutanée si échec).
- Rétrograde endoscopique ou percutanée trans-hépatique, voire échoendoscopique transgastrique dans les cholangiocarcinomes péri-hilaires.

▪ **Type de prothèse :**

- Prothèses métalliques hilaires non couvertes.

- Le drainage externe percutané est une solution de dernier recours en cas d'échec ou d'impossibilité du drainage prothétique interne.

➤ *Drainage biliaire avant chirurgie à visée curative :*

▪ **Objectif :**

- Lever la congestion biliaire hépatique.
- Restaurer la présence de bile dans le tube digestif.
- Réduire la choléstase ictérique.

▪ **Voie d'abord :**

- La voie rétrograde endoscopique.
- La voie antérograde trans-pariétéo-hépatique.

▪ **Type de prothèse :**

- Prothèses plastiques et les prothèses métalliques couvertes temporaires.

c. Radio-embolisation intra-artérielle hépatique :

Aucune étude prospective randomisée n'a été rapportée à ce jour.

Meilleurs résultats observés chez les patients en bon état général (statut de performance [PS] ECOG 0) avec cholangiocarcinome intra-hépatique périphérique unifocal, non infiltrant, avec moins de 25% d'envahissement hépatique et sans thrombose portale dans une revue systématique de 12 études.

d. Chimiothérapie et chimio-embolisation intra-artérielles hépatiques :

➤ **Chimiothérapie intra-artérielle hépatique :**

- Evaluée dans de petites études rétrospectives ou de phase I/II.
- Drogues utilisées : 5FU, la gemcitabine, la mitomycine C, combinaisons d'épirubicine et de cisplatine, de gemcitabine et d'oxaliplatine.
- Meilleurs résultats retrouvés en terme de survie globale avec la chimiothérapie intra-artérielle hépatique vs radio-embolisation à l'Yttrium 90, chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, embolisation sélective par microbilles chargées de chimiothérapie.
- L'association d'une chimiothérapie systémique et d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique a été peu étudiée.

➤ **Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique :**

- Evaluée dans de petites études rétrospectives.
- N'a pas d'intérêt.

e. Radiothérapie et radio–chimiothérapie palliatives :

Aucun essai randomisé contrôlé n'a démontré un bénéfice de survie de la radiothérapie, seule ou associée à une curiethérapie, ou de la radio–chimiothérapie comparativement au drainage biliaire seul dans les cancers biliaires localement avancés.

f. Traitements palliatifs systémiques :

➤ **Chimiothérapie :**

- Supériorité d'une bi–chimiothérapie comportant un platine, principalement avec gemcitabine, sur une monothérapie par fluoropyrimidine ou gemcitabine ou sur les meilleurs soins de support exclusifs [16].
- L'association gemcitabine–oxaliplatine (schéma GEMOX) est une alternative au schéma CISGEM [17].
- CAPOX (capecitabine–oxaliplatine) est une alternative au GEMOX modifié.
- La chimiothérapie de deuxième ligne est mal évaluée dans la littérature. Les études disponibles, quasi toutes non randomisées et pour la plupart rétrospectives, rapportent des taux de réponse faibles et des médianes de survie sans progression et de survie globale modestes.
 - Protocoles utilisés : FOLFOX chez les patients résistants au platine (progression pendant ou dans les 3 mois suivant la première ligne par CISGEM). FOLFIRI.
- **Toxicité :**
 - cisplatine : néphrotoxicité, ototoxicité...
 - oxaliplatine : NP, spasme laryngé...
 - Gemcitabine : complications gastro–intestinales, sd pseudo–grippal...
 - 5FU : Sd main pied...

➤ Thérapies ciblées :

- Tous les essais randomisés rapportés à ce jour ont échoué à démontrer, chez des patients atteints de cancer biliaire avancé non sélectionnés, un bénéfice de survie de l'association à une chimiothérapie d'une thérapie ciblée, notamment anti-EGFR ou anti-angiogénique.
- Ivosidénib, un médicament oral ciblant la mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) a montré son efficacité chez les patients avec cholangiocarcinome avancé, en échec d'une à deux lignes de traitement systémique et à l'état général conservé (statut de performance 0 ou 1) [18].
- Le larotrectinib, un inhibiteur sélectif de NTRK a montré son efficacité chez les patients présentant une fusion NTRK [19].
- Plusieurs essais de phase 2 et quelques séries rétrospectives suggèrent l'intérêt de traitements ciblant les altérations FGFR2, BRAF ou HER2 dans les cancers biliaires avancés.
- La rareté de ces altérations pose des difficultés pour la validation des traitements.
- En l'absence d'essai randomisé démontrant le bénéfice d'une approche globale de médecine de précision dans les cancers biliaires avancés, la réalisation systématique de portraits moléculaires tumoraux en cas de cancer biliaire ne devrait être envisagée que dans le cadre d'essais cliniques.

2. Indications thérapeutiques :

a. Traitement néo-adjuvant :

✚ Référence :

La chimiothérapie, la radiothérapie et la radio-chimiothérapie néo-adjuvante ne sont pas recommandées compte tenu d'un niveau de preuve insuffisant dans la littérature.

b. Chirurgie :

+ Référence :

➤ **Cholangiocarcinomes :**

- **Intra-hépatiques** : résection des segments hépatiques envahis avec curage ganglionnaire.
- **Extra-hépatiques** :
 - **Hile, tiers supérieur de la voie biliaire principale (VBP)** : résection monobloc de la VBP et de la convergence biliaire supérieure, hépatectomie, curage ganglionnaire pédiculaire ± résection/reconstruction vasculaire.
 - **Tiers moyen de la VBP** : résection de la VBP, curage ganglionnaire pédiculaire.
 - **Tiers inférieur de la VBP** : duodéno pancréatectomie céphalique, curage ganglionnaire pédiculaire.

➤ **Carcinomes de la vésicule biliaire**

- **Tis, T1a** : cholécystectomie suffisante si vésicule biliaire retirée intacte. Curage ganglionnaire : non recommandé.
- **T1b, T2** : cholécystectomie, résection du lit vésiculaire (segments IVb-V) (tumeur envahissant uniquement le lit vésiculaire et < 20 mm), curage ganglionnaire pédiculaire.
- **> T2 ou N+** : bénéfice de la chirurgie non démontré. Cholécystectomie, résection de la VBP, résection des segments hépatiques envahis, curage ganglionnaire pédiculaire ± résection/reconstruction vasculaire.

➤ **Ampullomes vatriens**

- **Bénins** : ampullectomie endoscopique, ou chirurgicale si impossible, échec ou extension endobiliaire.
- **Malins** : duodéno pancréatectomie céphalique.

c. Transplantation hépatique :

+ Référence :

La transplantation hépatique dans le cadre d'un protocole préopératoire de type Mayo Clinic (radio-chimiothérapie, laparotomie/laparoscopie exploratrice) est admise en cas de cholangiocarcinome péri-hilaire ≤ 3 cm et N0 non résécable.

Elle n'est pas validée pour les autres cancers biliaires.

d. Traitement adjuvant :

+ Référence :

- Une chimiothérapie adjuvante par capecitabine pendant 24 semaines peut être proposée après résection chirurgicale R0 ou R1 d'un cancer vésiculaire avec envahissement de la musculuse (\geq pT1) ou d'un cholangiocarcinome intra- ou extra-hépatique, sous réserve d'un état général conservé (PS 0-1) et d'un délai postopératoire n'excédant pas 16 semaines.
- Si chimiothérapie avec fluoropyrimidine (5FU ou capecitabine) : recherche d'un déficit constitutionnel en DPD recommandée, par phénotypage (dosage de l'uracilémie).
- En cas de déficit en DPD :
 - partiel : ajustement des doses de 5FU ou capecitabine recommandé.
 - complet : 5FU ou capecitabine contre-indiquée.

+ Options :

Une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidine ou gemcitabine pendant 6 mois peut être proposée après résection chirurgicale R0 ou R1 d'un carcinome ampillaire N+, sous réserve d'un état général conservé (PS 0-1). Le type de chimiothérapie peut être adapté selon le phénotype immunohistochimique (*accord d'experts*) :

- Intestinal : FOLFOX (ou CAPOX) ;
- Pancréato-biliaire : FOLFIRINOX modifié, gemcitabine ou capecitabine.

Une radio-chimiothérapie adjuvante, avec capecitabine et en clôture après 24 semaines de chimiothérapie adjuvante par capecitabine, peut être discutée en cas de résection R1 pour les cholangiocarcinomes extra-hépatiques et les cancers de la vésicule biliaire (*avis d'experts*).

e. Traitements palliatifs :

+ Référence :

- **Drainage biliaire (endoscopique et/ou percutané) :** recommandé si ictère.
- **Chimiothérapie palliative systémique :**
 - **En première ligne :**
 - PS 0-1 : CISGEM.
 - PS 2 : gemcitabine (ou CISGEM).
 - PS 3-4 : soins de support exclusifs.
 - **En deuxième ligne (après CISGEM) :**
 - Larotrectinib si fusion du gène NTRK (et PS 0-2) sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante (sélection par test immunohistochimique confirmé par séquençage NGS ARN ou séquençage NGS ARN d'emblée).
 - Ivosidénib (lorsqu'il sera disponible) si mutation IDH1 et PS 0-1.
 - Sinon : FOLFOX (PS 0-1), fluoropyrimidine seule (PS 2), ou essai clinique (notamment orienté par portrait moléculaire tumoral ou statut MSI).
 - PS 3-4 : soins de support exclusifs.
 - Si chimiothérapie avec fluoropyrimidine (5FU ou capecitabine) : recherche d'un déficit constitutionnel en DPD recommandée, par phénotypage (dosage de l'uracilémie). En cas de déficit en DPD :

- Partiel : ajustement des doses de 5FU ou capecitabine recommandé ;
 - Complet : 5FU ou capecitabine contre-indiquée.
- **En troisième ligne et au-delà :**
- Larotrectinib si fusion du gène NTRK (et PS 0-2) sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante (sélection par test immunohistochimique confirmé par séquençage NGS ARN ou séquençage NGS ARN d'emblée).
 - Ivosidénib (lorsqu'il sera disponible) en 3e ligne si mutation IDH1 et PS 0-1.
 - Sinon (PS 0-2) : pas de standard ; essai clinique.
 - PS 3-4 : soins de support exclusifs.

 **Options :**

- **Traitements locorégionaux (radiothérapie, radio-chimiothérapie, chimiothérapie, chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, radio-embolisation intra-artérielle hépatique) :** pas de recommandation. Ils peuvent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire en cas de :
 - Tumeur limitée au foie localement avancée (non résécable).
 - Tumeur résécable chez un patient non opérable.
- **Chimiothérapie palliative systémique :**
 - **En première ligne :**
 - Si cisplatine contre-indiqué : GEMOX.
 - Si gemcitabine contre-indiquée : CAPOX.
 - Si platines contre-indiqués : gemcitabine.
 - **En deuxième ligne :**
 - Schéma à base de fluoropyrimidine (CAPIRI/FOLFIRI (si bilirubinémie < 1,5 N), LV5FU2, capecitabine, ...).
 - Schéma à base de gemcitabine si non administrée en première ligne.

VII. Surveillance :

+ Référence :

- L'intérêt d'une surveillance n'est pas démontré.
- Une surveillance ne doit être entreprise que chez un patient capable de tolérer le traitement de l'éventuelle récurrence tumorale.
- L'intérêt de la répétition des dosages sériques d'un ou plusieurs marqueurs tumoraux pour le suivi au cours du traitement ou la surveillance post-thérapeutique n'est pas démontré.

+ Options :

➤ **Après résection à visée curative (*accord d'experts*) :**

- surveillance clinique et radiologique thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans ;
- autres examens (scintigraphie osseuse, TDM cérébrale,...) : si signe d'appel.

➤ **Après drainage par prothèse biliaire (*accord d'experts*) :**

- surveillance clinique + bilirubinémie à J8 et J30 puis toutes les 6-8 semaines ;
- ou pas de surveillance systématique (échographie et bilan hépatiques si récurrence ictérique et/ou signes infectieux).

VIII. Protocoles thérapeutiques :

Capécitabine

Tous les 21 jours :

- Capécitabine 2500 mg/m²/jour (1250 mg/m² 2 fois par jour), J1 à J14.

CAPOX

Tous les 21 jours :

- Capécitabine 2000 mg/m²/jour (1000 mg/m² 2 fois par jour), J1 à J14,
- Oxaliplatine 130 mg/m² en 2h.

CAPIRI

Tous les 14 jours :

- Capécitabine 2000 mg/m²/jour (1000 mg/m² 2 fois par jour), J1 à J10,
- Irinotécan 180 mg/m² en 90 mn.

CISGEM (cisplatine–gemcitabine)

Tous les 21 jours, à J1 et J8 :

- Cisplatine 25 mg/m² en 1h dans 1000 ml de sérum physiologique + chlorure de potassium et sulfate de magnésium puis hydratation réduite (500 ml de sérum physiologique) puis
- Gemcitabine 1000 mg/m² en 30 mn dans 250 ml de sérum physiologique.

FOLFIRI

Tous les 14 jours :

- Irinotécan 180 mg/m² en 90 mn,
- Acide folinique 400 mg/m² (ou acide l-folinique 200 mg/m²) en 2h en Y de l'irinotécan, puis
- 5FU 400 mg/m² en 10 mn puis
- 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46 h.

FOLFIRINOX modifié

Tous les 14 jours :

- Oxaliplatine 85 mg/m² en 2h, puis
- Acide folinique 400 mg/m² (ou acide l-folinique 200 mg/m²) en 2h,
- Irinotécan 150 mg/m² en 90 mn, commençant 30 mn après le début de l'acide folinique,
- 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46 h.

Gemcitabine

7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 :

- Gemcitabine 1000 mg/m²/semaine en 30 mn.

FOLFOX

Tous les 14 jours :

- Oxaliplatine 85 mg/m² en 2h,
- Acide folinique 400 mg/m² (ou acide l-folinique 200 mg/m²) en 2h en Y de l'oxaliplatine, puis
- 5FU 400 mg/m² en 10 mn puis
- 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue sur 46 h.

GEMOX (gemcitabine–oxaliplatine)

Tous les 14 jours :

- Gemcitabine 1000 mg/m² en 100 min (10 mg/m²/mn) à J1, puis
- Oxaliplatine 100 mg/m² en 2h à J2 (GEMOX modifié : à J1).

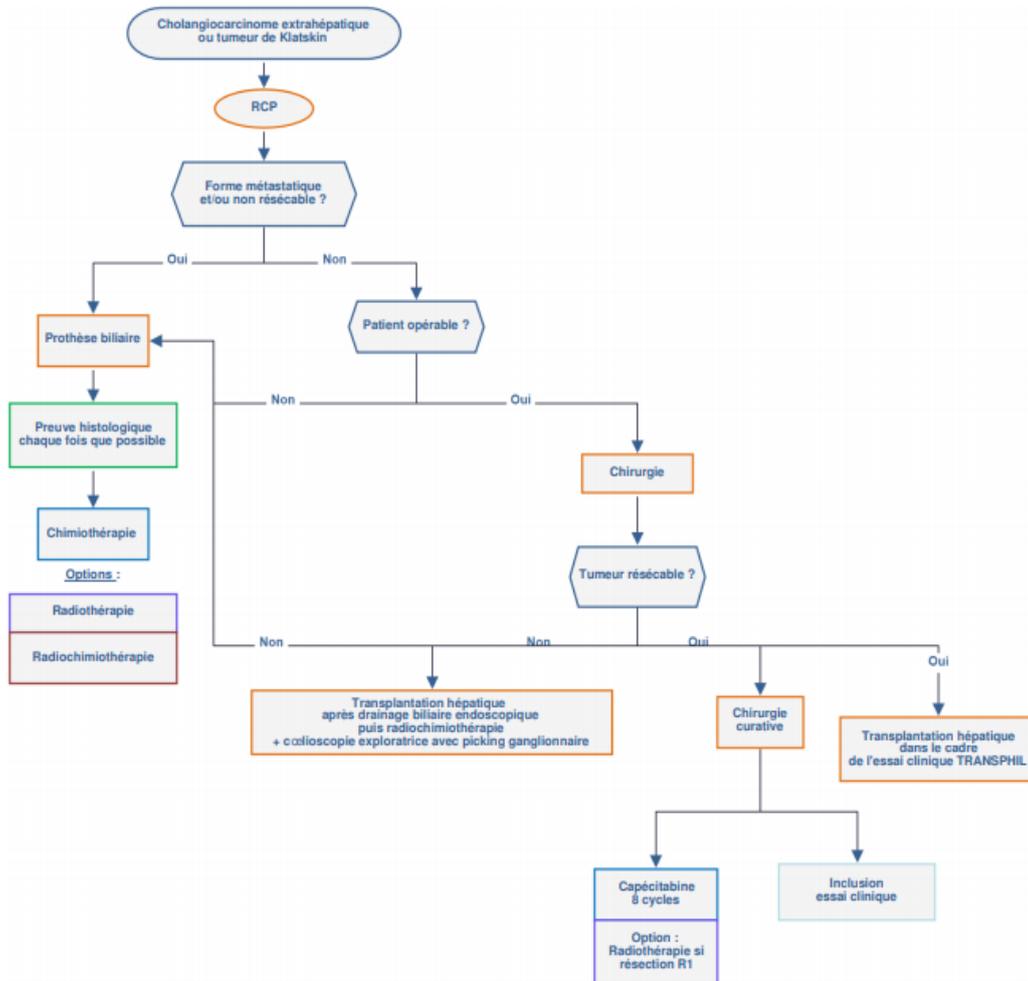
LV5FU2 simplifié

Tous les 14 jours :

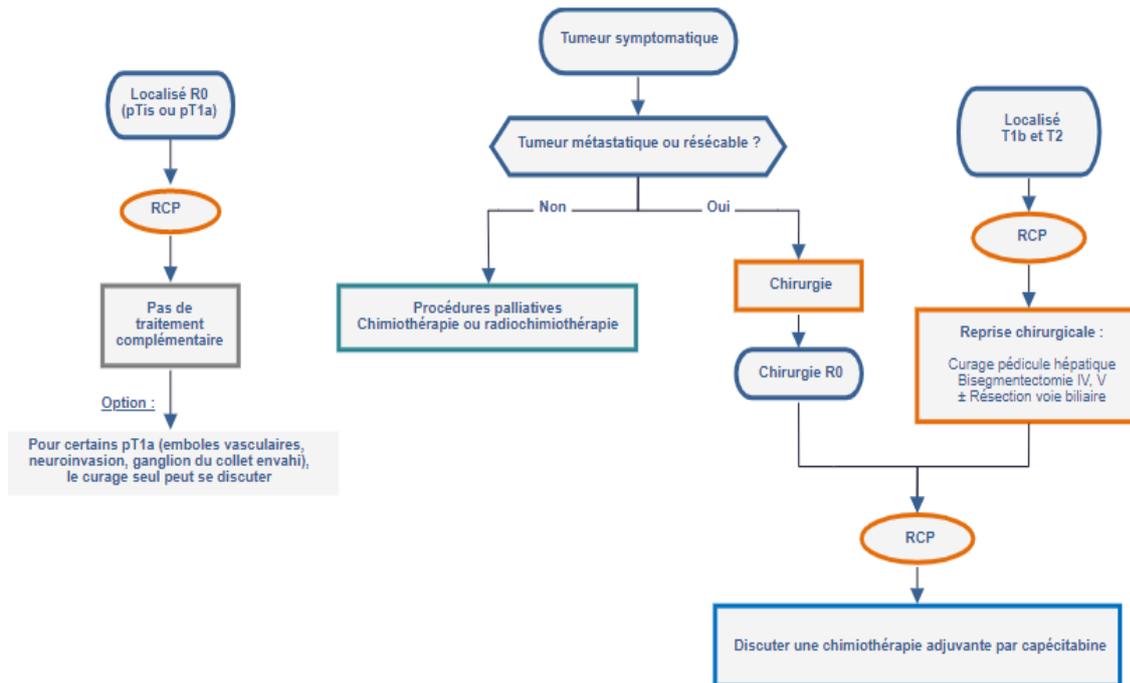
- Acide folinique 400 mg/m² (ou acide l-folinique 200 mg/m²) en 2h, rincer puis
- 5FU 400 mg/m² en 10 mn puis
- 5FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h.

IX. Arbres décisionnels :

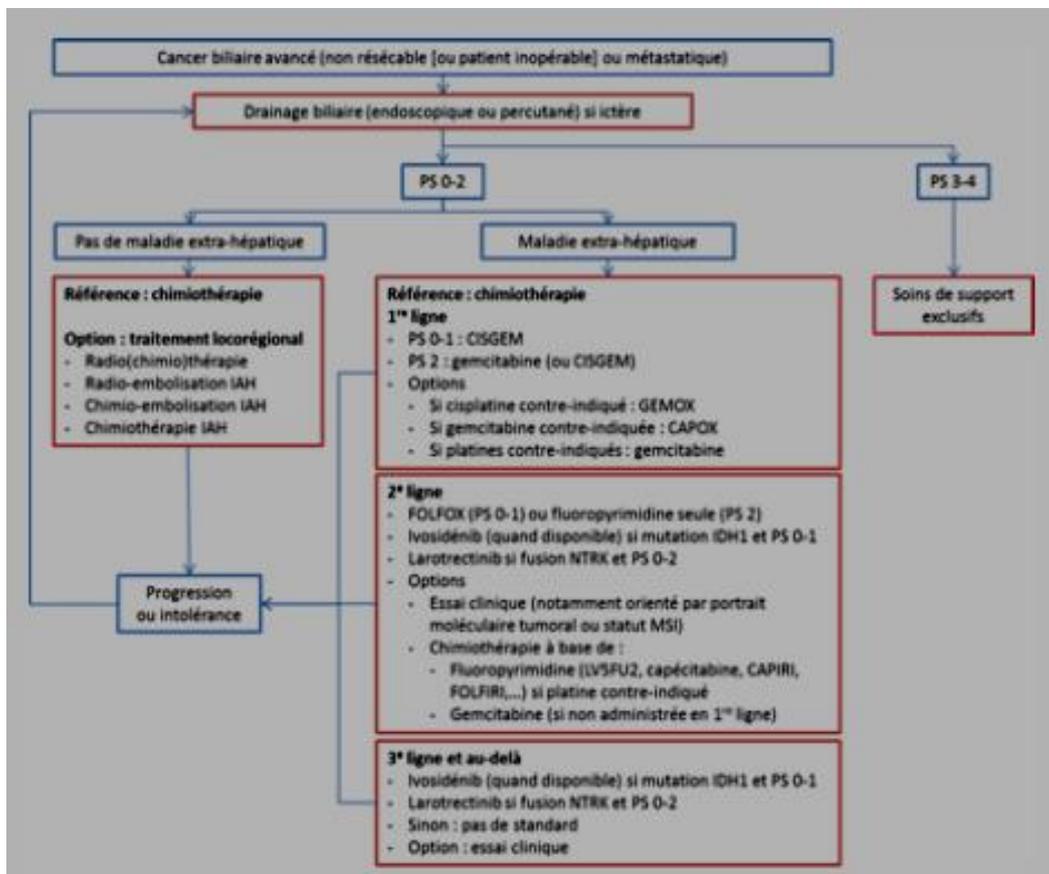
Conduite à tenir devant un cholangiocarcinome extrahépatique ou tumeur de Klatskin



Conduite à tenir devant un adénocarcinome de la vésicule biliaire



Algorithme de traitement des cancers biliaires avancés



X. Références :

1. Lepage C, Cottet V, Chauvenet M, Phelip J-M, Bedenne L, Faivre J, et al. Trends in the incidence and management of biliary tract cancer: a French population-based study. *J Hepatol* 2011 Feb;54(2):306-10.
2. Manfredi S, Benhamiche AM, Isambert N, Prost P, Jouve JL, Faivre J. Trends in incidence and management of gallbladder carcinoma: a population-based study in France. *Cancer* 2000 Aug 15;89(4):757-62.
3. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014 Mar 7;6:99-109.
4. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012 Jul; 57(1):69-76.
5. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013 Dec; 145(6):1215-29.
6. Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003 Oct 7;139(7):547-57.
7. Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, et al. Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1999 Dec;230(6):808-18; discussion 819.
8. Dickson PV, Behrman SW. Distal cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 2014 Apr;94(2):325-42.
9. Spolverato G, Yakoob MY, Kim Y, Alexandrescu S, Marques HP, Lamelas J, et al. The Impact of Surgical Margin Status on Long-Term Outcome After Resection for Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015 Nov;22(12):4020-8.
10. Farges O, Fuks D, Boleslawski E, Le Treut Y-P, Castaing D, Laurent A, et al. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-

- IHCC-2009 study group. *Ann Surg* 2011 Nov;254(5):824-9; discussion 830.
11. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut Y-P, Bachellier P, Raventos A, Pruvot F-R, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011 Aug;35(8):1887-97.
 12. Lee SE, Jang J-Y, Kim S-W, Han H-S, Kim H-J, Yun S-S, et al. Surgical strategy for T1 gallbladder cancer: a nationwide multicenter survey in South Korea. *Ann Surg Oncol* 2014 Oct;21(11):3654-60.
 13. Moon JH, Choi HJ, Lee YN. Current status of endoscopic papillectomy for ampullary tumors. *Gut Liver* 2014 Nov;8(6):598-604.
 14. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019 May;20(5):663-73.
 15. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA* 2012 Jul 11;308(2):147-56.
 16. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996 Aug;7(6):593-600.
 17. André T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004 Sep;15(9):1339-43.
 18. Abou-Alfa GK, Macarulla Mercade T, Javle M, Kelley RK, Lubner S, Adeva J, et al. ClarIDHy: A global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced

cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. Ann Oncol 2019;30(Suppl_5):LBA10.

19. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018 22;378(8):731–9.

Cancer du pancréas exocrine

I. Introduction :

1. Epidémiologie :

- Ce référentiel concerne l'adénocarcinome du pancréas à l'exclusion des autres histologies.
- L'adénocarcinome du pancréas (AP) représente 90% des tumeurs du pancréas et la deuxième cause de mortalité par cancer en Europe en 2030 [1].
- Selon le registre des cancers du grand casablanca 2008–2012 : 2% de l'ensemble des cancers.
- Il reste le cancer digestif dont le pronostic est le plus défavorable, avec un taux de survie globale (SG) à 5 ans, tous stades confondus, de 7% à 8% (INVS) [2].

2. Facteurs de risque :

Facteurs de risque exogènes

- **Tabagisme**: seul facteur environnemental bien établi, synergique avec la prédisposition endogène (RR = 5 si ATCD familial au 1er degré d'ADK pancréatique et tabac).
- **Obésité**
- **Facteurs alimentaires** (graisses, café) : rôle plus faible, discuté

Facteurs de risque endogènes

- **Diabète**
- **Pancréatite alcoolique** (5 % de risque après 20 ans d'évolution)
- **Pancréatite chronique héréditaire** (PCH, 40 % de risque cumulé à 50 ans)
- **Lésions précancéreuses** :
 - TIPMP, cystadénome mucineux surtout
 - PanIN: non-déTECTABLES en imagerie, 3 grades histologiques
- **Formes héréditaires à transmission dominante**
 - .**ATCD familiaux au 1er degré** (RR = 9 si 1 parent atteint, 32 si 2 parents atteints)
- **Autres associations syndromiques** : sein-ovaire familial (BRCA2), mélanome (FAMMM sd), polypose hamartomateuse du TD (sd de Peutz-Jeghers), cancer du côlon non-polyposique (sd de Lynch)

II. Diagnostic :

CLINIQUE	PARACLINIQUE
<ul style="list-style-type: none">• Association ictère + douleur pancréatique + AEG• Présentations atypiques : tableau d'angiocholite, pancréatite aiguë, occlusion, phénomènes thrombotiques, dépressif	<ul style="list-style-type: none">• Echo, TDM , écho-endoscopie• Biopsie indispensable sauf traitement curatif

3. Circonstances de découverte :

PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES DEVANT FAIRE RECHERCHER UN CANCER DU PANCRÉAS CHEZ UN PATIENT DE PLUS DE 50 ANS :

- Altération de l'état général associant asthénie, anorexie et perte de poids.
- Douleurs épigastriques ou abdominales, avec altération de l'état général ou non expliquées après exploration par endoscopie digestive haute.
- Ictère par obstruction biliaire associant coloration foncée des urines, selles décolorées et fréquemment prurit.



▶ La persistance de ces symptômes doit faire réaliser rapidement une imagerie abdominale, notamment si le patient présente un ou plusieurs facteurs de risque.

Le cancer du pancréas peut être révélé par l'apparition d'un diabète ou d'une pancréatite aiguë (en particulier non alcoolique et non biliaire)

4. Paraclinique :

Aucun **dépistage** en population générale n'a démontré d'efficacité, en raison du manque d'examen fiable et facile à réaliser (aucun intérêt au dosage sérique du CA 19.9 dans ce cadre), et de l'absence de traitement préventif connu (en dehors de l'arrêt du tabac et de la résection de lésions précancéreuses).

Les seules situations où un dépistage (IRM, TDM, écho-endoscopie) peut être proposé sont

- Les TIPMP
- Les formes héréditaires et la PCH (consultation en onco-génétique)

a. Marqueurs biologiques :

- **CA 19.9** : intérêt diagnostique limité, ni sensible (en particulier pour les petites tumeurs) ni spécifique (faux + en cas de cancer digestif d'autre localisation, de cancer ovarien, de cholestase, de diabète).
- Aucun intérêt au dosage de la **lipasémie**.

b. Imagerie :

- **Echographie 1ère intention** : performances moins élevées chez le patient obèse et pour les lésions de la queue du pancréas. Elle permet :
 - Affirmer la dilatation des voies biliaires et de la vésicule si ictère ou cholestase (cancers de la tête du pancréas).
 - Parfois visualiser la tumeur primitive.
 - Contribuer partiellement au bilan d'extension locorégionale (essentiellement hépatique).

! Sa normalité n'élimine pas le diagnostic.

- **TDM abdomino-pelvienne** +++ multiphasique avec injection de produit de contraste, qui sera complétée par une **TDM thoracique** dans le même temps en cas de lésion pancréatique, pour :
 - Objectiver la tumeur, préciser sa taille et sa topographie.

- Etablir le bilan d'extension locale (vaisseaux, ganglions) et à distance (métastases hépatiques, péritonéales et pulmonaires).
- Evaluer la résecabilité de l'adénocarcinome pancréatique non métastatique :
 - **adénocarcinome résecable**, en cas d'aspect typique en imagerie en coupes chez un malade opérable (sans co-morbidité contre-indiquant la chirurgie).

→ Pas d'indication de biopsie, sauf si un traitement néoadjuvant est retenu.

- **adénocarcinome de résecabilité limite ou « borderline »**.
- **adénocarcinome localement avancé** (non résecable en l'état en raison d'un envahissement artériel).

→ Dans ces deux derniers cas, indication de **biopsie** de la tumeur primitive sous écho-endoscopie avant l'instauration d'une chimiothérapie d'induction, ou plus rarement palliative.

- **IRM pancréatique** : En cas de lésion suspectée mais non visible en TDM du fait de son caractère isodense au pancréas.
- **Echo-endoscopie associée à une biopsie (diagnostic histologique)**:
 - En cas de lésion de nature douteuse en TDM et IRM, même si elle semble résecable, afin de limiter le risque de pancréatectomie inappropriée.
 - En cas de lésion évocatrice de cancer, non accessible à une exérèse d'emblée (tumeur de résecabilité limite ou localement avancée) et non métastatique, si un traitement d'induction ou palliatif est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

- En cas de lésion évocatrice de cancer et accessible à une exérèse d'emblée si un traitement néoadjuvant (essai thérapeutique) est décidé en RCP.
- Rarement en cas de tumeur métastatique, si les métastases ne sont pas accessibles à une ponction transcutanée par guidage échographique ou si leur ponction a été un échec, avant chimiothérapie palliative.
- Cet examen doit être réalisé après la TDM +/- l'IRM afin de limiter les artefacts liés à la ponction pouvant gêner l'interprétation des examens d'imagerie.

c. Histologie :

Les biopsies doivent être réalisées sur le site tumoral le plus facile d'accès et en privilégiant, pour le pancréas, la voie échoendoscopique à l'abord transpariétal sous contrôle TDM [3].

Elle est indiquée dans trois situations :

- Doute diagnostique avec une lésion bénigne.
- Tumeur non résécable mais sans métastase facilement accessible par voie transpariétale, pour avoir une preuve histologique avant de débiter le traitement médical.
- Tumeur potentiellement résécable si un traitement néoadjuvant est envisagé.

III. Bilan d'extension :

Recherche de métastases hépatiques :

- **IRM hépatique** avec imagerie en pondération de diffusion :
 - avant toute décision de résection chirurgicale.
 - en cas de doute devant une ou des lésions focales hépatiques sur la TDM.
- **Ponction-biopsie** des lésions hépatiques par guidage échographique :
 - avant toute intervention chirurgicale de résection en cas de doute quant à la nature métastatique d'une lésion hépatique (en particulier avec des abcès).

Bilan d'extension ganglionnaire :

-En cas de suspicion radiologique d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique :

- idéalement, **biopsies exérèses** ganglionnaires chirurgicales avant toute décision de résection de la tumeur primitive.
- option: **TEP-FDG** pour apprécier le caractère métastatique de ganglions lombo-aortiques visibles en TDM.

Recherche de métastases pulmonaires, osseuses ou autres :

- **TDM thoracique** récente (< 4 semaines), qui servira d'examen de référence.

Pas de recherche systématique, par d'autres techniques, de métastases osseuses ou d'autres localisations extra-abdominales (du fait de leur rareté), quelles que soient les données de la TDM thoracoabdomino-pelvienne et de l'IRM (tumeur résécable ou non, maladie métastatique)

- **PLACE DE LA TEP-FDG DANS LA STADIFICATION INITIALE :**
 - peut être proposée, en cas de cancer localement avancé et potentiellement résécable sur les données de la TDM, pour la recherche de métastase(s) non détectée(s) par la TDM et pour

servir de référence lors de l'évaluation de la réponse tumorale au traitement d'induction.

- non systématique dans le bilan d'extension initial d'un cancer du pancréas non métastatique en TDM et en IRM.

➤ **PLACE DE LA LAPAROSCOPIE OU COELIOSCOPIE EXPLORATRICE :**

- peut être indiquée, sur décision de RCP, chez un patient ayant une forte probabilité de métastase hépatique ou péritonéale non détectable en imagerie (tumeur volumineuse ou localement avancée ou corporéo-caudale et/ou associée à une élévation du CA 19-9).

IV. Classifications :

Classification clinique TNM (8ème édition 2017) :

T- Tumeur primitive :

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
T1	T1a : tumeur ≤ 0.5 cm. T1b : tumeur >0.5 cm et ≤ 1 cm T1c : tumeur >1 cm et ≤ 2 cm
T2	Tumeur > 2 et ≤ 4 cm
T3	Tumeur >4 cm
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	1 à 3 adénopathies
N2	≥ 4 adénopathies

- Les ganglions lymphatiques régionaux pour les **tumeurs de la tête et de l'isthme** sont ceux du canal biliaire commun, de l'artère hépatique commune, de la veine porte, pyloriques, infra-pyloriques, sous-pyloriques, mésentériques proximaux, cœliaques, antérieurs ou postérieurs aux vaisseaux pancréatico-duodénaux, et le long de la veine mésentérique supérieure et du bord latéral droit de l'artère mésentérique supérieure.

- Les ganglions lymphatiques régionaux pour les **tumeurs du corps et de la queue** sont ceux le long de l'artère hépatique commune, de l'axe cœliaque, de l'artère splénique, du hile splénique, et ceux rétro-péritonéaux et latéro-aortiques.

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

- La présence d'une **carcinose** péritonéale classe la maladie en M1, de même que la présence de cellules tumorales dans l'ascite. En l'absence d'ascite, un lavage péritonéal positif est également considéré comme M1 (AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed).
- Une **adénopathie inter-aortico-cave** histologiquement prouvée pour une tumeur de la tête du pancréas est une métastase, et non une adénopathie régionale.

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

pN0 : l'examen histologique de la pièce de lymphadénectomie régionale doit inclure au moins 12 ganglions. Classer pN0 si les ganglions ne sont pas envahis, même si le nombre de 12 ganglions n'est pas atteint.

Classification en stades :

Stade	T	N	M
Stade0	Tis	N0	M0
StadeIA	T1	N0	M0
StadeIB	T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T1-T3	N1	M0

REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE FES POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DIGESTIFS NON COLORECTAUX

Stade IIIA	Tout T	N2	M0
	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

Définition des critères de résecabilité selon le stade d'envahissement vasculaire selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

	Résécable	Bordeline	Localement avancé
Veine mésentérique Supérieure/ Veine porte (VMS/VP)	Contact < 180° sans irrégularité du calibre de la veine	Contact $\geq 180^\circ$ Contact < 180° avec irrégularité du calibre de la veine sans occlusion et/ou occlusion tumorale chirurgicalement restructurable	Occlusion tumorale chirurgicalement non restructurable ou envahissement des principales veines jéjunales
Artère mésentérique supérieure (AMS)	Pas de contact	Contact < 180°	Contact $\geq 180^\circ$
Artère hépatique commune (AHC)	Pas de contact	Contact court, quel que soit le degré de circonférence, sans envahissement du tronc cœliaque ou de l'origine de l'artère hépatique commune, chirurgicalement restructurable	Chirurgicalement non restructurable
Tronc caélique (TC)	Pas de contact	Contact < 180°	Contact $\geq 180^\circ$

V. Bilan pré-thérapeutique :

Le bilan préthérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options thérapeutiques. Ces éléments guident la décision thérapeutique.

Les examens suivants sont réalisés en fonction du traitement envisagé:

- Evaluation de l'état général (classification OMS).
- Score G8 si plus de 70 ans.
- Evaluation onco-gériatrique (si âge > 70 ans et score G8 < 14/17).
- Bilan nutritionnel clinique et biologique (pourcentage d'amaigrissement, protidémie, albuminémie).
- Evaluation cardiologique (ECG, échocardiographie ou scintigraphie cardiaque), si une chimiothérapie cardiotoxique est envisagée.
- Consultation d'aide au sevrage tabagique et alcoolique, (si pertinente), pour améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements.
- Bilan sanguin (hémogramme, fonctions rénale et hépatique).□

VI. Traitement :

1. Tumeurs d'emblée résécables :

a. Chirurgie :

- La chirurgie d'exérèse tumorale est le seul traitement curatif d'un cancer du pancréas. Elle doit être systématiquement envisagée après évaluation de la résécabilité tumorale et selon les comorbidités du patient.
- Les interventions sont discutées en fonction de la localisation tumorale:

- cancer de la tête : la duodéno pancréatectomie céphalique est la chirurgie de référence+curage ganglionnaire, emportant au moins 15 ganglions [4].
- cancer du corps ou de la queue : la spléno pancréatectomie gauche est habituellement proposée+curage ganglionnaire, emportant au moins 15 à 20 ganglions [5].
- Les indications de la **pancréatectomie totale** sont très rares :
 - une tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse (TIPMP) diffuse dégénérée,
 - ou une nouvelle tumeur (ou plus rarement une récurrence loco-régionale unique) localisée au pancréas restant.
- En cas de découverte peropératoire d'une extension à distance, avec confirmation par l'examen extemporané, la pancréatectomie est alors contre indiquée.

Examen anatomopathologique de la pièce opératoire :

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire doit notamment renseigner sur :

- les marges de résection en particulier la tranche de section pancréatique et la lame rétroportale ;
- le nombre de ganglions métastatiques sur le nombre de ganglions prélevés.

b. Traitement adjuvant :

➤ Chimiothérapie conventionnelle :

Un traitement adjuvant est indiqué chez tous les patients opérés d'un AP, quel que soit le stade pTNM, et en mesure de pouvoir le débiter dans les 3 mois suivant la chirurgie.

Depuis 2001, la chimiothérapie adjuvante est le standard

- Chimiothérapie par 5-fluorouracile [5-FU] en bolus et acide folinique [AF] supérieure à observation (**ESPAC-1 phase III**)[6].
- Chimiothérapie par gemcitabine supérieure à observation (**CONKO-001 phase III**)[7].
- Chimiothérapie par gemcitabine aussi efficace que 5-FU bolus, mais moins toxique (**ESPAC-3 phase III**)[8].
- Association gemcitabine plus capécitabine supérieure à la gemcitabine seule (**ESPAC-4 phase III**)[9].
- Le composé S-1, un dérivé oral de fluoropyrimidine supérieur à la gemcitabine chez la population japonaise (**JASPAC-01 phase III**)[10].
- Chimiothérapie par FOLFIRINOX modifié supérieure à la gemcitabine (**PRODIGE 24 phase III**)[11].

Quelle que soit la chimiothérapie choisie, il est important de la réaliser en totalité (6 mois) même si son initiation est retardée (mais avec un délai ne devant pas dépasser 3 mois).

➤ **Radiothérapie adjuvante :**

Pas de place même en cas de résection R1.

c. Traitement néoadjuvant :

Cette stratégie n'est actuellement pas la référence, mais des essais randomisés sont en cours pour évaluer son intérêt.

2. Tumeurs « borderline » :

- En raison du risque élevé de résection R1 et malgré l'absence d'étude de haut niveau de preuve, un **traitement d'induction** est souvent privilégié à une chirurgie d'emblée [12, 13].
- Cette stratégie d'induction se base le plus souvent sur une chimiothérapie à base de FOLFIRINOX ou **gemcitabine plus nab-paclitaxel**.

- La nécessité de la faire suivre d'une **chimioradiothérapie** est discutée. Il semblerait que celle-ci augmente le taux de réponse histologique [14].
- Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'efficacité de la **chimiothérapie adjuvante** après un traitement d'induction suivi de chirurgie.

3. Tumeurs localement avancées :

a. Chimiothérapie :

Le traitement de référence des AP localement avancés est la chimiothérapie qui, comme pour les tumeurs borderline, ne doit pas prendre l'appellation de "néoadjuvante" car la résection secondaire n'est pas la règle, même si elle peut être envisagée dans certains cas favorables. On doit parler de chimiothérapie « d'induction ».

- La **gemcitabine** reste la chimiothérapie de référence, sur la base des études menées dans les AP «avancés», regroupant des patients atteints de tumeurs métastatiques et localement avancées.
- L'ajout de l'**erlotinib** à la **gemcitabine** ne s'est pas avéré supérieur (LAP07 phase III) [15].
- Les associations **FOLFIRINOX** et **gemcitabine plus nab-paclitaxel** : résultats intéressants (Pas de validation prospective en comparaison avec la gemcitabine).

b. Radiothérapie :

- La place de la radiothérapie n'est pas consensuelle.
- Elle peut être proposée comme traitement de "clôture" après une chimiothérapie d'induction de 3 à 6 mois (afin d'écarter les patients mauvais candidats avec une évolution tumorale agressive métastatique précoce) et avec administration concomitante de capécitabine à visée radiosensibilisante.

- La chimioradiothérapie est non supérieure à la poursuite de la chimiothérapie initiale (**LAP07 phase III**)[15].

c. Chirurgie :

- La **chirurgie de dérivation** des AP non résécables de la tête du pancréas n'a pas de place chez un patient asymptomatique.
- Un **traitement endoscopique** (prothèse biliaire et/ou duodénale) est à préférer chez les patients symptomatiques.
- En cas de découverte per-opératoire d'une contre-indication à un geste chirurgical curatif, il est licite, chez un patient ayant une sténose biliaire justifiant un drainage, de réaliser une **anastomose cholédoco-duodénale**, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale.
- La réalisation d'une **gastro-jéjunostomie prophylactique** pour mettre à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale ne semble pas justifiée.
- En cas d'obstruction digestive haute chez un patient non candidat à un geste chirurgical potentiellement curatif, un **traitement endoscopique** est à préférer en première intention.

4. Formes métastatiques :

a. Chimiothérapie de première ligne :

- La chimiothérapie par **gemcitabine** a été établie comme référence dans le traitement de l'AP avancé en 1997 sur la base d'une étude de phase II randomisée ayant montré sa supériorité par rapport au 5-FU en termes de bénéfice clinique[16].
- Les **thérapies ciblées** (notamment les anti-angiogéniques, les agents ciblant le récepteur de l'EGF, de l'IGF, les voies de *Hedgehog* et des MAP kinases) n'ont apporté aucun bénéfice de SG en association avec la

gemcitabine versus gemcitabine seule, excepté pour l'association **gemcitabine plus erlotinib**, qui procurait un gain de SG statistiquement significatif mais cliniquement très modeste (< 1 mois).

- L'inefficacité de l'**erlotinib** chez les patients ayant un AP localement avancé dans l'essai LAP07 est un argument supplémentaire contre son utilisation dans cette indication.
- En 2011, le schéma **FOLFIRINOX** supérieur à la gemcitabine (**PRODIGE-4/ACCORD-11 phase III**)[17].
- Le **FOLFIRINOX modifié** semble avoir un meilleur profil de tolérance et une efficacité maintenue au vu des études rétrospectives ultérieures.
- La **maintenance par LV5FU2** après 4 mois de chimiothérapie d'induction par FOLFIRINOX pourrait être une option (**PANOPTIMOX phase II**)[18].
- En 2013, l'association de la **gemcitabine au nab-paclitaxel** supérieure à la gemcitabine seule (**IMPACT phase III**)[19].

5. Chimiothérapie de deuxième ligne :

- Après progression sous gemcitabine, les associations de 5-FU avec un platine (oxaliplatine ou cisplatine) ou l'irinotécan (forme standard ou nano liposomale) ont été principalement étudiées :
 - L'association du nal-IRI avec le 5-FU et l'AF supérieure au 5-FU/AF seul (**NAPOLI-1 phase III**)[20].
- Les données concernant l'association 5-FU et platine en deuxième ligne sont plus controversées :
 - Le schéma OFF (oxaliplatine, 5-FU, AF) supérieur au schéma sans oxaliplatine (FF) (**CONKO-003**)[21].
 - Ce bénéfice n'a pas été retrouvé avec le schéma FOLFOX6 modifié (mFOLFOX6) en comparaison avec le 5-FU/AF (**PANCREOX phase III**) [22].
- Les données concernant les traitements de deuxième ligne chez les patients atteints d'AP métastatique progressant sous FOLFIRINOX ou

gemcitabine plus *nab*-paclitaxel sont limitées à des études rétrospectives.

6. Traitement spécifique des formes rares :

- Les patients atteints d'un AP dans le cadre d'une mutation germinale des gènes ***BRCA1* ou *BRCA2*** sont plus sensibles aux agents entraînant des lésions de l'ADN (ex. dérivés de platines) ; des essais sont en cours avec des inhibiteurs de PARP dans cette population.
- En cas de **fusion du gène *NTRK*** (< 2%) le larotrectinib peut être efficace, et en l'absence d'autre option thérapeutique pourrait être proposé après discussion en RCP moléculaire.
- Il n'y a pas de spécificité thérapeutique pour les **cystadénocarcinomes, les carcinomes à cellules acineuses ou adénosquameux et les autres variantes histologiques d'AP** ; les mêmes recommandations s'appliquent.

7. Soins de support :

- Les soins de support occupent une place centrale dans la prise en charge. Ils ont pour but d'améliorer la qualité de vie et la tolérance, et l'adhérence aux traitements anti-tumoraux.
- Ils comprennent le traitement :
 - des obstructions biliaire et/ou digestive,
 - de la douleur,
 - des troubles anxieux et dépressifs,
 - de la dénutrition et de la sarcopénie,
 - des complications thromboemboliques.
- Une prévention primaire des complications thromboemboliques peut être indiquée chez les patients à haut risque selon le score de Khorana.
- Une irradiation hypofractionnée à visée antalgique ou hémostatique peut être envisagée en situation palliative.

- Le bloc du plexus cœliaque guidé sous EE chez les patients atteints de douleur liée au cancer du pancréas non résécable peut être discuté en cas de douleurs réfractaires ou mal contrôlées par les traitements antalgiques standard en alternative à la radiothérapie à visée antalgique.

VII. Indications thérapeutiques :

1. Tumeur opérable/résécable d'emblée :

REFERENCES :

- Chirurgie à visée curative (R0) :
 - AP de la tête du pancréas :
 - DPC par laparotomie dans un centre expert (*grade A*) avec un curage emportant au moins 15 ganglions et les relais 5, 6, 8a, 12b1, 12b2, 12c, 13a, 13b, 14a, 14b, 17a, et 17b (*grade B*).
 - La résection rétro-artérielle (marge rétro-artérielle, ou lame rétro-porte) du pancréas, jusqu'au bord droit de l'AMS est fortement conseillée (*avis d'experts*).
 - La lymphadénectomie étendue et résection artérielle en bloc ne sont pas recommandées.
 - AP du corps ou de la queue du pancréas :
 - SPG (*grade A*) par laparotomie avec un curage ganglionnaire, emportant au moins les relais 10, 11, et 18 (*grade B*).
- Une approche de la droite vers la gauche de type RAMPS (*radical antegrade modular pancreateosplenectomy*) est fortement conseillée (*avis d'experts*).
- Chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois (à débiter dans les 3 mois post-opératoires si possible) chez tous les patients après résection d'un AP, quels que soient les statuts T, N et R ; par FOLFIRINOX modifié, et si

patient non éligible par gemcitabine, 5-FU ou gemcitabine plus capécitabine, à discuter au cas par cas (*grade A*).

- Pas de chimioradiothérapie hors essai clinique (*accord d'experts*).

OPTIONS :

- **Drainage biliaire** (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie
 - si angiocholite, taux de bilirubine > 250 µmol/L (*grade A*),
 - si traitement néoadjuvant envisagé, ou chirurgie retardée (*accord d'experts*).
- **SPG laparoscopique** exclusivement pour les petites tumeurs du corps et de la queue (*avis d'experts*) par des opérateurs entraînés.
- Si tumeur résécable mais malade non opérable : prise en charge comme une tumeur localement avancée (chimiothérapie si l'état général le permet +/- chimioradiothérapie) (*accord d'experts*).

2. Tumeurs « borderline » :

REFERENCES :

- Aucune.
- Privilégier l'inclusion dans les essais cliniques.

OPTIONS :

- Traitement d'induction par FOLFIRINOX (*grade B*).

- Chimioradiothérapie (avec capécitabine) pré-opératoire après chimiothérapie d'induction (*accord d'experts*).
- Chirurgie secondaire si absence d'apparition de métastases et patient opérable (*accord d'experts*).
- Chimiothérapie adjuvante (*accord d'experts*).
- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant chirurgie
 - si angiocholite, taux de bilirubine > 250 µmol/L (*grade A*).
 - si traitement d'induction, ou chirurgie retardée (*accord d'experts*).

3. Tumeurs localement avancées :

REFERENCES :

- Soins de support dès le diagnostic (*grade A*) : endoscopies (en première intention plutôt que chirurgie) pour drainage biliaire en cas d'ictère et/ou prothèse duodénale en cas de sténose symptomatique, traitement de la douleur, prise en charge nutritionnelle.
- PS 0-2 : chimiothérapie (induction) par gemcitabine (*grade A*).
- PS 3-4 : soins de supports exclusifs (*accord d'experts*).
- Ré-évaluation à chaque contrôle de l'opérabilité potentielle en cas de bonne réponse tumorale (*accord d'experts*).

+ OPTIONS :

- Chimiothérapie (induction) par FOLFIRINOX (PS 0-1) (*grade B*) ou gemcitabine plus nab-paclitaxel (PS 0-2) (*avis d'expert*).
- Chimioradiothérapie avec capécitabine après au moins 3 mois de contrôle tumoral par chimiothérapie systémique (*grade B*).
- Chirurgie secondaire si très bonne réponse (clinique, imagerie, CA19-9), absence d'apparition de métastases et patient opérable (*accord d'experts*).

4. Tumeurs métastatiques :

a. Première ligne :

+ REFERENCES :

- **Soins de support** dès le diagnostic (*grade A*) : endoscopie (en première intention plutôt que chirurgie) pour drainage biliaire en cas d'ictère et/ou prothèse duodénale en cas de sténose symptomatique, traitement de la douleur, prise en charge nutritionnelle et psychologique.
- PS 3-4 : soins de supports exclusifs (*accord d'experts*).
- Age < 75 ans, PS 0-1 et bilirubine < 1,5 LSN : chimiothérapie par FOLFIRINOX ou gemcitabine plus nab-paclitaxel (*grade A*).
- PS 2 et bilirubine < 1,5 LSN : chimiothérapie par gemcitabine plus nab-paclitaxel (*grade B*) ou gemcitabine (*grade A*).
- PS 0-2 et bilirubine \geq 1,5 LSN ou comorbidités : chimiothérapie par gemcitabine (*grade A*).

 OPTIONS :

- PS 0-1 : gemcitabine plus dérivé de platine ou gemcitabine plus 5-FU (ou capécitabine) (*grade B*).
- PS 2 et/ou bilirubine $\geq 1,5$ LSN : chimiothérapie par FOLFOX (*avis d'experts*).

b. Deuxième ligne :

 REFERENCES :

Chimiothérapie si PS 0-1 (*grade A*).

- Chimiothérapie par 5-FU plus oxaliplatine (*grade B*) après 1^{ère} ligne par gemcitabine.
- Chimiothérapie par 5-FU plus nal-IRI (*grade B*) après 1^{ère} ligne par gemcitabine.

 OPTIONS :

- Chimiothérapie par FOLFIRI après 1^{ère} ligne par gemcitabine (*grade C*).
- Chimiothérapie par gemcitabine après 1^{ère} ligne par FOLFIRINOX (*accord d'experts*).
- Chimiothérapie par gemcitabine plus nab-paclitaxel après 1^{ère} ligne par FOLFIRINOX si PS 0-1 (*avis d'experts*).
- Monothérapie par gemcitabine ou 5-FU si PS2 (*avis d'experts*).
- Chimiothérapie par paclitaxel seul ou associé à la gemcitabine (*avis d'expert*).

c. Troisième ligne :

 REFERENCES :

- Larotrectinib si fusion du gène NTRK sans aucune autre option thérapeutique satisfaisante.

VIII. Principaux effets indésirables :

1. Liés au drainage biliaire :

Occlusion des prothèses biliaires et digestives métalliques, entraînant une récurrence de la cholestase (le plus souvent sous forme d'angiocholite) ou une sténose digestive.

→ Désobstruction endoscopique (ou percutanée si traitement endoscopique impossible).

2. Liés à la chirurgie :

- Complications habituelles d'une chirurgie carcinologique lourde, notamment **thromboemboliques ou digestives.**
- **Gastroparésie** entraînant des vomissements.
 - Régressive après quelques semaines.
 - Peut nécessiter la prescription de prokinétiques.
- **Stéatorrhée** liée à une insuffisance pancréatique exocrine.
 - À dépister par le dosage de l'élastase fécale.
 - Peut nécessiter la prise d'extraits pancréatiques au long cours.
- **Diarrhée motrice** après duodéno pancréatectomie céphalique
 - Prescription de ralentisseurs du transit.
- **Ulcères** sur anastomose gastro- ou duodéno-jéjunale après duodéno pancréatectomie.
 - Prévention par la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons.
 - Prévention permanente et définitive nécessaire après duodéno pancréatectomie totale.

- **Dénutrition.**
 - À dépister et traiter.

- **Diabète** lié à une insuffisance pancréatique endocrine.
 - À dépister et traiter (insulinothérapie).

3. Liés à la chimiothérapie :

- **Fatigue** (multifactorielle: maladie elle-même, chimiothérapie, dénutrition, anémie, etc.)
 - Siestes courtes, relaxation.
 - Activité physique quotidienne adaptée à encourager.
 - Éliminer d'autres causes de fatigue par des examens orientés par la clinique.
 - Chercher un syndrome dépressif, des troubles du sommeil, des douleurs.

- **Perte d'appétit, troubles nutritionnels.**
 - Alimentation enrichie, prescription préventive très précoce de compléments nutritionnels oraux.
 - Une consultation, voire un suivi, avec un diététicien ou un médecin nutritionniste peut s'avérer nécessaire pour l'évaluation calorique de la prise alimentaire.

- **Toxicité digestive** (nausées, vomissements, diarrhée, ulcère gastro-intestinal).
 - Prévention par des antiémétiques et des antidiarrhéiques prescrits lors des cures et des périodes d'inter-cures à domicile, une hydratation suffisante.

- Préconiser les règles hygiéno-diététiques: aliments tièdes ou froids, fractionner les repas, manger lentement, privilégier les aliments pauvres en fibres.
 - Hospitalisation en urgence en cas de diarrhée ou vomissements persistants ou associés à une fièvre et/ou à une neutropénie.
 - Gestion spécifique de la diarrhée tardive dans les 7 jours qui suivent la chimiothérapie par irinotécan.
 - Ulcère gastro-intestinal avec risque d'hémorragie et de perforation (oxaliplatine).
- **Toxicité hématologique** (neutropénie, leucopénie, anémie et thrombopénie).
 - Peut être grave chez les patients avec une insuffisance rénale.
 - Prescription initiale hospitalière de facteurs de croissance granulocytaires selon les protocoles et les facteurs de risques et surveillance de la NFS tout au long du traitement n | Si $T^{\circ} > 38,5^{\circ}\text{C}$: NFS et antibiothérapie au moins jusqu'à la sortie de la neutropénie.
 - Hospitalisation si mauvaise tolérance ou patient fragile.
 - Avis spécialisé au moindre doute.
- **Mucite :**
 - Prévention par une bonne hygiène bucco-dentaire (brosse à dents chirurgicale souple).
 - Bains de bouche au bicarbonate 1,4 % 5 à 6 fois/jour; les bains de bouche à base d'alcool ou d'antiseptiques sont contre-indiqués car ils dessèchent la muqueuse.
 - Antalgiques locaux ou systémiques n | Antifongiques en cas de surinfection mycotique.
 - Hospitalisation parfois nécessaire si la toxicité est importante.
- **Neurotoxicité** (principalement neuropathies périphériques).
 - Détection clinique + questionnaire DN4.

- Adaptation du protocole par l'équipe spécialisée et diminution de dose des produits neurotoxiques, voire arrêt pour limiter tout risque de toxicité définitive et invalidante.
- Si douleurs neuropathiques, traitement symptomatique par antalgiques spécifiques.
- **Toxicité cardiovasculaire** (notamment angor, ischémie cardiaque, insuffisance cardiaque, bradycardie, hypotension).
- **Toxicité musculo-squelettique** (arthralgies, myalgies).
- **Toxicité cutanée** (xérose, syndrome « main-pied ») :
 - Prévention : hydratation, port de gants lors des tâches ménagères, éviter la marche prolongée et l'exposition des mains et des pieds à la chaleur.
 - Soins locaux : application quotidienne de crème émolliente pour hydrater les mains et les pieds.
- **Alopécie temporaire.**
 - Prescription d'une prothèse ou d'accessoires capillaires.
 - Le casque réfrigérant peut parfois limiter la chute des cheveux.
- **Infections** (principalement des voies urinaires et respiratoires hautes ; risque d'infection des voies biliaires/ angiocholite en particulier chez les patients avec obstruction biliaire ou porteurs d'un stent biliaire ; risque d'infection de la chambre implantable).
- **Réactions au site d'injection** (œdème localisé, douleur, érythème, induration, parfois extravasation pouvant conduire à une cellulite, une fibrose et une nécrose cutanées).
- **Troubles visuels.**
 - Notamment chez les patients traités par capécitabine, surveillance attentive, en particulier en cas d'antécédents d'affections oculaires, de l'apparition de complications oculaires telles que kératites ou affections cornéennes.

- **Affections respiratoires** (maladie pulmonaire interstitielle).
 - Surveillance étroite pour détecter les signes et symptômes de pneumopathie.
- **Autres effets indésirables** (rares).
 - Des cas de maladie veino-occlusive hépatique (dont certains mortels), de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique, de syndrome hémolytique et urémique (pouvant engager le pronostic vital), d'encéphalopathies, de syndrome leucoencéphalopathique postérieur réversible, de syndrome de fuite capillaire et de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés.

4. Liés à la radiothérapie :

- **Fatigue** (multifactorielle: maladie elle-même, radiothérapie, trajets, chimiothérapie concomitante, etc.).
- **Nausées, vomissements.**
 - Prévention par la prise systématique d'antiémétiques, 1 heure avant la séance de radiothérapie.
- **Diarrhée.**
 - Prescription de ralentisseurs du transit.
 - Mesures diététiques (régime sans résidus).
- **Gastrite ou duodénite, ulcères.**
 - Prévention par la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons.
- **Perte d'appétit, troubles nutritionnels.**
 - Fractionnement des repas.
 - Alimentation enrichie, prescription de compléments nutritionnels oraux possible.
 - Une consultation, voire un suivi, avec un diététicien ou un médecin nutritionniste peut s'avérer nécessaire.

IX. Surveillance :

1. Surveillance après traitement :

MODALITÉS DE SUIVI APRÈS RÉSECTION À VISÉE CURATIVE D'UN CANCER DU PANCRÉAS		
SUIVI	EXAMENS	RYTHME
Clinique	■ Examen clinique ■ Évaluation des symptômes	Tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans
Imagerie	■ TDM thoraco-abdomino-pelvienne	
Biologie	■ CA19-9 (sauf chez les patients dont le taux préopératoire était indétectable) ■ Glycémie à jeun	

La TEP-FDG n'est pas recommandée de façon systématique pour la détection de la récurrence de l'adénocarcinome pancréatique, sauf en deuxième intention si un doute persiste sur le bilan conventionnel (TDM et CA19-9).

2. Surveillance en cours de traitement :

Il n'existe pas de données de la littérature comparant les modalités et les rythmes optimaux de surveillance. On peut proposer :

- Un examen clinique,
- Un dosage du taux de CA 19-9 sérique,
- Une TDM TAP comme suit :
 - en situation néoadjuvante ou d'induction : tous les 2 mois
 - en situation adjuvante : tous les 3 mois
 - en situation avancée : tous les 2 à 3 mois.

X. Protocoles thérapeutiques :

Gemcitabine (*adjuvant*)

1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4.

LV5-FU2 simplifié (*adjuvant*)

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5 %,

rincer puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G5 %,

puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

Gemcitabine – capécitabine (*adjuvant*)

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1,

plus capécitabine 1660 mg/m²/j par voie orale en deux prises J1-J21.

Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4.

FOLFIRINOX

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%,

puis acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5%,

puis après 30 min démarrer en Y irinotécan 180 mg/m² en 90 minutes,

puis 5-FU bolus 400 mg/m²

puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX)

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%,

puis acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5%,

puis après 30 min démarrer en Y irinotécan 150 mg/m² en 90 minutes,

puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

Gemcitabine plus nab-paclitaxel

nab-paclitaxel 125 mg/m² en perfusion de 30-40 min à J1,

puis gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4 (J1, J8 et J15, 1 cycle = 4 semaines).

Gemcitabine (*formes avancées*)

1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines (7 semaines/8 pour le premier cycle puis 3 semaines/4).

Gemcitabine FDR (*formes avancées*)

1500 mg/m² en perfusion de 150 min à J1.

Traitement répété tous les 14 jours.

Gemcitabine plus paclitaxel

paclitaxel 80 mg/m² en perfusion de 1 heure à J1,

puis gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1.

Traitement répété toutes les semaines 3 semaines/4 (J1, J8 et J15, 1 cycle = 4 semaines).

LV5-FU2 simplifié (*formes avancées*)

Identique à l'adjuvant

FOLFOX 4 simplifié (USA=FOLFOX 6 modifié)

Oxaliplatine + LV5-FU2 simplifié =

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%

en Y de l'acide folinique au J1 du LV5-FU2 simplifié.

Traitement répété tous les 14 jours.

LV5-FU2 simplifié plus nal-IRI

Irinotécan nanoliposomal (nal-IRI) 80 mg/m² en perfusion de 90 minutes,

suivi de acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5 %, rincer puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G5 %,

puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable.

Traitement répété tous les 14 jours.

FOLFIRI

Irinotécan (Campto®) + LV5-FU2 simplifié =

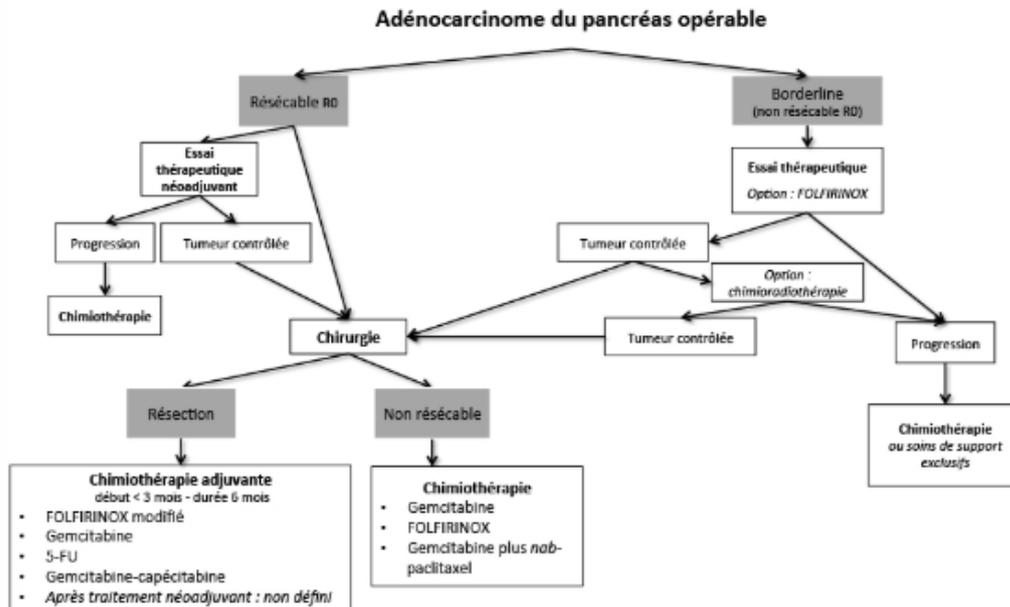
Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5%

en Y de l'acide folinique au J1 du LV5-FU2 simplifié.

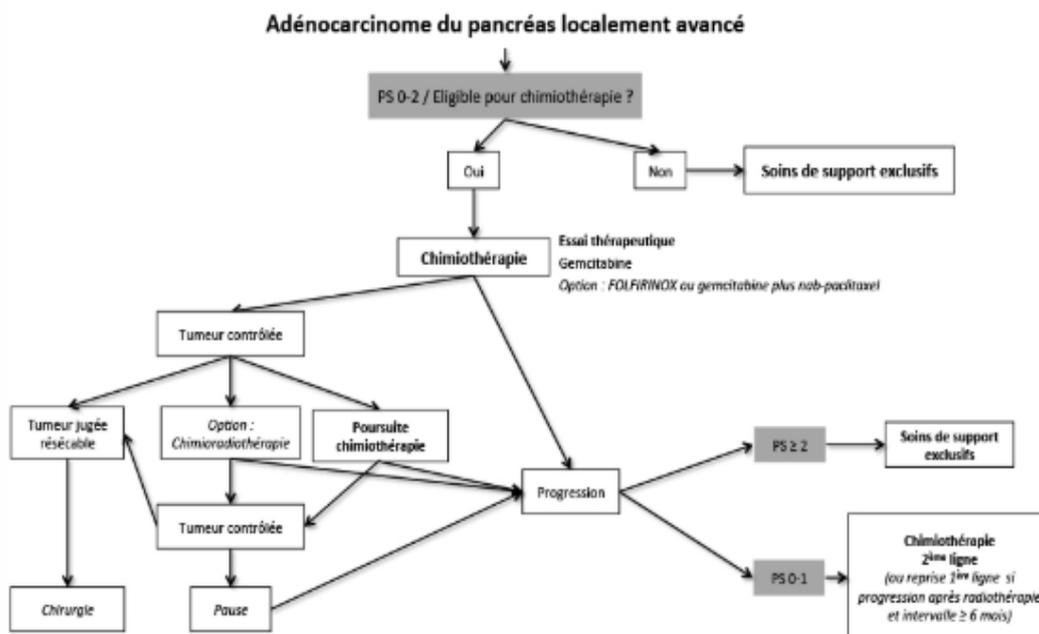
Traitement répété tous les 14 jours.

XI. Arbres décisionnels :

Traitements pour cancer résecable ou borderline

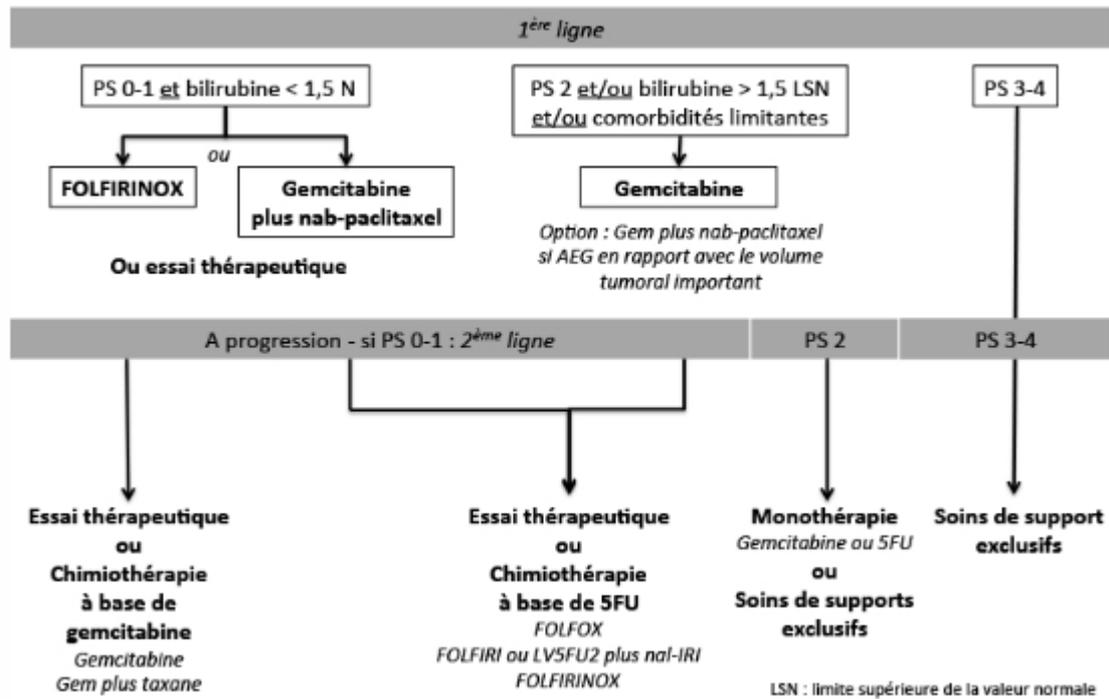


Traitements pour cancer localement avancé



Traitements pour cancer métastatique

Adénocarcinome du pancréas métastatique



XII. Références :

1. Ferlay, J., Partensky, C., & Bray, F. (2016). More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol*, 55(9–10), 1158–1160.
2. Cowppli-Bony, A., Uhry, Z., Remontet, L., Guizard, A. V., Voirin, N., & Monnereau, A. (2016). Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989–2013. Partie 1 – Tumeurs solides – Synthèse. . *Institut de veille sanitaire*.
3. Brugge, W. R., De Witt, J., Klapman, J. B., Ashfaq, R., Shidham, V., Chhieng, D., . . . Staerkel, G. (2014). Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. *Cytojournal*, 11(Suppl 1), 2. doi:10.4103/1742–6413.133311.
4. Tol, J. A., Gouma, D. J., Bassi, C., Dervenis, C., Montorsi, M., Adham, M., . . . International Study Group on Pancreatic, S. (2014). Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 156(3), 591–600. doi:10.1016/j.surg.2014.06.016.
5. Malleo, G., Maggino, L., Ferrone, C. R., Marchegiani, G., Mino-Kenudson, M., Capelli, P., . . . Salvia, R. (2018). Number of Examined Lymph Nodes and Nodal Status Assessment in Distal Pancreatectomy for Body/Tail Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. doi:10.1097/SLA.0000000000002781.
6. Neoptolemos, J. P., Dunn, J. A., Stocken, D. D., Almond, J., Link, K., Beger, H., . . . European Study Group for Pancreatic, C. (2001). Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 358(9293), 1576–1585.
7. Oettle, H., Neuhaus, P., Hochhaus, A., Hartmann, J. T., Gellert, K., Ridwelski, K., . . . Riess, H. (2013). Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA*, 310(14), 1473–1481. doi:10.1001/jama.2013.279201.

8. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Bassi, C., Ghaneh, P., Cunningham, D., Goldstein, D., . . . European Study Group for Pancreatic, C. (2010). Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*, *304*(10), 1073–1081. doi:10.1001/jama.2010.1275.
9. Neoptolemos, J. P., Palmer, D. H., Ghaneh, P., Psarelli, E. E., Valle, J. W., Halloran, C. M., . . . European Study Group for Pancreatic, C. (2017). Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, *389*(10073), 1011–1024. doi:10.1016/S0140-6736(16)32409-6.
10. Uesaka, K., Boku, N., Fukutomi, A., Okamura, Y., Konishi, M., Matsumoto, I., . . . Group, J. S. (2016). Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). *Lancet*, *388*(10041), 248–257. doi:10.1016/S0140-6736(16)30583-9.
11. Conroy, T., Hammel, P., Hebbar, M., Abdelghani, M. B., Chia-chi Wei, A., Raoul, J. L., . . . Bachet, J. B. (2018). Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol*, *36* suppl, abstr LBA4001.
12. Delpero, J. R., Boher, J. M., Sauvanet, A., Le Treut, Y. P., Sa-Cunha, A., Mabrut, J. Y., . . . Paye, F. (2015). Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the association française de chirurgie. *Ann Surg Oncol*, *22*(6), 1874–1883. doi:10.1245/s10434-014-4304-3.
13. Bockhorn, M., Uzunoglu, F. G., Adham, M., Imrie, C., Milicevic, M., Sandberg, A. A., . . . International Study Group of Pancreatic, S. (2014). Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, *155*(6), 977–988. doi:10.1016/j.surg.2014.02.001.

14. Pietrasz, D., Marthey, L., Wagner, M., Blanc, J. F., Laurent, C., Turrini, O., . . . Bachet, J. B. (2015). Pathologic Major Response After FOLFIRINOX is Prognostic for Patients Secondary Resected for Borderline or Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma: An AGEO-FRENCH, Prospective, Multicentric Cohort. *Ann Surg Oncol*, *22 Suppl 3*, S1196–1205. doi:10.1245/s10434-015-4783-x.
15. Hammel, P., Huguet, F., van Laethem, J. L., Goldstein, D., Glimelius, B., Artru, P., . . . Group, L. A. P. T. (2016). Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *315*(17), 1844–1853. doi:10.1001/jama.2016.4324.
16. Burris, H. A., 3rd, Moore, M. J., Andersen, J., Green, M. R., Rothenberg, M. L., Modiano, M. R., . . . Von Hoff, D. D. (1997). Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, *15*(6), 2403–2413.
17. Conroy, T., Desseigne, F., Ychou, M., Bouche, O., Guimbaud, R., Becouarn, Y., . . . Intergroup, P. (2011). FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*, *364*(19), 1817–1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923.
18. Dahan, L., Phelip, J. M., Le Malicot, K., Williet, N., Desrame, J., Volet, J., . . . Francois, E. (2018). FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). *J Clin Oncol*, *36 suppl*, abstr 4000.
19. Von Hoff, D. D., Ervin, T., Arena, F. P., Chiorean, E. G., Infante, J., Moore, M., . . . Renschler, M. F. (2013). Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*, *369*(18), 1691–1703. doi:10.1056/NEJMoa1304369.
20. Wang-Gillam, A., Li, C. P., Bodoky, G., Dean, A., Shan, Y. S., Jameson, G., . . . Group, N.-S. (2016). Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global,

- randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 387(10018), 545–557. doi:10.1016/S0140-6736(15)00986-1.
21. Oettle, H., Riess, H., Stieler, J. M., Heil, G., Schwaner, I., Seraphin, J., . . . Pelzer, U. (2014). Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol*, 32(23), 2423–2429. doi:10.1200/JCO.2013.53.6995.
22. Gill, S., Ko, Y. J., Cripps, C., Beaudoin, A., Dhesy-Thind, S., Zulfiqar, M., . . . Moore, M. (2016). PANCREOX: A Randomized Phase III Study of 5-Fluorouracil/Leucovorin With or Without Oxaliplatin for Second-Line Advanced Pancreatic Cancer in Patients Who Have Received Gemcitabine-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. doi:10.1200/JCO.2016.68.5776.
23. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731–739.

Adénocarcinome de l'intestin grêle

I. Introduction :

1. Epidémiologie :

- Les tumeurs de l'intestin grêle sont de tumeurs rares, représentant moins de 5 % des tumeurs du tractus digestif [1]. Elles sont plus fréquemment malignes que bénignes.
- Il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes (1 fois sur 2 du duodénum), de tumeurs neuroendocrines, de lymphomes ou de tumeurs stromales.
- Ces tumeurs sont généralement de diagnostic tardif avec, dans 1/3 des cas, des métastases synchrones présentes au diagnostic et dans 1/3 des cas, des métastases ganglionnaires.
- Ce référentiel concerne l'adénocarcinome du grêle à l'exclusion des autres histologies.
- Les adénocarcinomes du duodénum sont distingués de ceux du reste du grêle.

2. Maladies prédisposantes :

- **Polyposes adénomateuse familiales (PAF)**[2, 3].
- **Syndrome de Lynch** : le risque cumulatif reste faible de l'ordre de 1% [4].
- **Syndrome de Peutz–Jeghers** : Il s'agit d'un syndrome rare provoquant une polypose diffuse intestinale [5].
- **Maladie de crohn** : Le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle en cas de maladie de Crohn est de l'ordre de 20 [6, 7].
- **Maladie cœliaque** : Le risque de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle est faible [8].
- **Adénome de l'intestin grêle** : en cas d'adénome de grande taille, de contingent villositaire ou de localisation péri-ampullaire [9].

⇒ Exploration de l'intestin grêle par entéroscopie, entéroscanner ou vidéocapsule pourrait être envisagée.

II. Diagnostic :

1. Circonstances de découverte :

Les AIG sont fréquemment diagnostiqués dans un contexte d'occlusion ou d'hémorragie, notamment pour les tumeurs du jéjunum ou de l'iléon.

2. Paraclinique :

➤ Tumeurs duodénales :

- Endoscopie digestive haute avec biopsies pour les tumeurs duodénales ; degré de sténose duodénale.
- Option : échoendoscopie duodénale pour les petites tumeurs.

➤ Tumeurs distales :

- Entéroscanner ou entéro IRM pour les tumeurs duodénales distales, jéjunales ou iléales.
- Option : entéroscopie avec biopsies.

III. Bilan d'extension :

✚ Standard :

- Examen clinique ; recherche d'antécédents familiaux de cancer.
- Examen gynécologique.
- Dosage de l'ACE.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : localisation et extension tumorale locale, extension à distance.
- Fibroscopie gastrique et coloscopie à la recherche de lésions associées dans le cadre d'une maladie prédisposante.

 Options :

- **Echoendoscopie duodénale** pour les tumeurs non sténosantes de D1/D2 et préciser la résécabilité tumorale en l'absence de métastase ou de tumeur jugée non résécable au scanner.
- Une exploration de l'intestin grêle par **entéroscopie, entéroscanner ou vidéocapsule** (en l'absence de lésion sténosante) doit être discutée.
- **Dosage du CA 19.9** en cas de normalité de l'ACE.

IV. Classifications :

8^{ème} édition de la classification TNM (2017)

T- Tumeur primitive :

T	Tumeur primitive
Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome in situ.
T1	T1a : tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse T1b : tumeur envahissant la sous-muqueuse.
T2	Tumeur envahissant la musculature.
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou le tissu péri-musculaire non péritonéalisé (mésentère ou rétro-péritoine) sans infiltration de la séreuse.
T4	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral. T4b : tumeur envahissant les organes ou structures (autres anses intestinales, mésentère, rétropéritoine >2cm, paroi abdominale à travers la séreuse, et dans le cas du duodénum seulement, envahissement du pancréas).

N- Adénopathies régionales

N	Adénopathies régionales
Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'adénopathie.
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N1	1 à 3 adénopathies.
N2	≥4 adénopathies.

M- Métastases

M	Métastases à distance
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

Classification en stades :

Stade	T	N	M
Stade0	Tis	N0	M0
StadeI	T1, T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
Stade IIIB	T3, T4	N1	M0
Stade IIIC	Tout T	N2	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

V. Traitement/indications :

1. Critères d'opérabilité et de résecabilité :

- Bilan en fonction de la consultation d'anesthésie = opérabilité.
- L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionne la résecabilité :
 - **si M0** : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahies.

→ Un traitement pré-opératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résecable cette lésion (*avis d'experts*).

- **si M1 non résecable** : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si syndrome occlusif ou perforation.

→ Une chimiothérapie première peut être discutée (*avis d'experts*).

- **si M1 résecables**, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec ou sans chimiothérapie d'intervalle entre les deux temps selon extension (*avis d'experts*).

2. Traitement chirurgical :

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

- L'abord coelioscopique est à proscrire en cas de tumeur T4 ou de suspicion de carcinose synchrone (*avis d'expert*).
- En cas de doute sur la radicalité de la résection il est souhaitable d'élargir l'exérèse (*avis d'expert*).
- En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie per-opératoire est recommandée.

+ Types de résections :

- **Duodénum** : dépend du stade et de la localisation de la tumeur [10, 11] :
 - Une **duodéno pancréatectomie céphalique** est indiquée en cas de tumeur de D2 et pour les tumeurs infiltrantes proximales et distales. Un curage ganglionnaire régional doit être effectué, emportant les relais péri-duodénaux et péri-pancréatiques antérieurs et postérieurs, hépatiques, du bord droit du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure.
 - Une **résection duodénale segmentaire** est possible en cas de tumeur proximale (D1) ou distale (D3, à gauche de l'artère mésentérique supérieure), non infiltrante, ou en cas de tumeur de l'angle duodéno-jéjunal.
- **Jéjunum et iléon** : résection segmentaire avec curage ganglionnaire et anastomose jéjuno-jéjunale ou iléo-iléale.
- **Dernière anse iléale ou valvule iléo-caecale** : résection iléo-caecale ou hémicolectomie droite avec résection de l'anse iléale atteinte et ligature de l'artère iléo-colique à son origine, permettant le curage ganglionnaire.

3. Traitement adjuvant :

-Il n'existe pas d'étude ayant évalué un traitement adjuvant après résection d'un adénocarcinome de l'intestin grêle.

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

- **Stade I : T1-2, N0, M0**

- **+ *Référence :***

- Chirurgie seule.

- **Stade II : T3, T4, N0, M0**

- **+ *Référence :***

- Chirurgie seule.

- **+ *Option :***

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

- **Stade III : tout T, N1-2, M0**

- **+ *Référence :***

- Pas de référence.

- **+ *Options :***

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

4. Traitement des tumeurs non résécables ou métastatiques :

a. Traitement de 1^{ère} ligne :

En raison de la rareté de la pathologie, peu d'études, essentiellement rétrospectives, ont évalué différents protocoles de chimiothérapie.

+ Référence :

- Pas de référence.

+ Options :

- Association fluoropyrimidine, comme le 5FU ou la capécitabine, + oxaliplatine ou cisplatine (**accord d'experts**).
- En cas de contre-indication au cisplatine et à l'oxaliplatine : LV5FU2 (**accord d'experts**).

b. Traitement de 2^{ème} ligne :

Il peut être proposé :

- l'irinotécan
- la gemcitabine.

Toutes ces propositions reposent sur de petites séries souvent rétrospectives et non randomisées.

Les biothérapies ne sont pas recommandées dans les cancers du grêle.

VI. Surveillance :

1. Après traitement curatif :

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

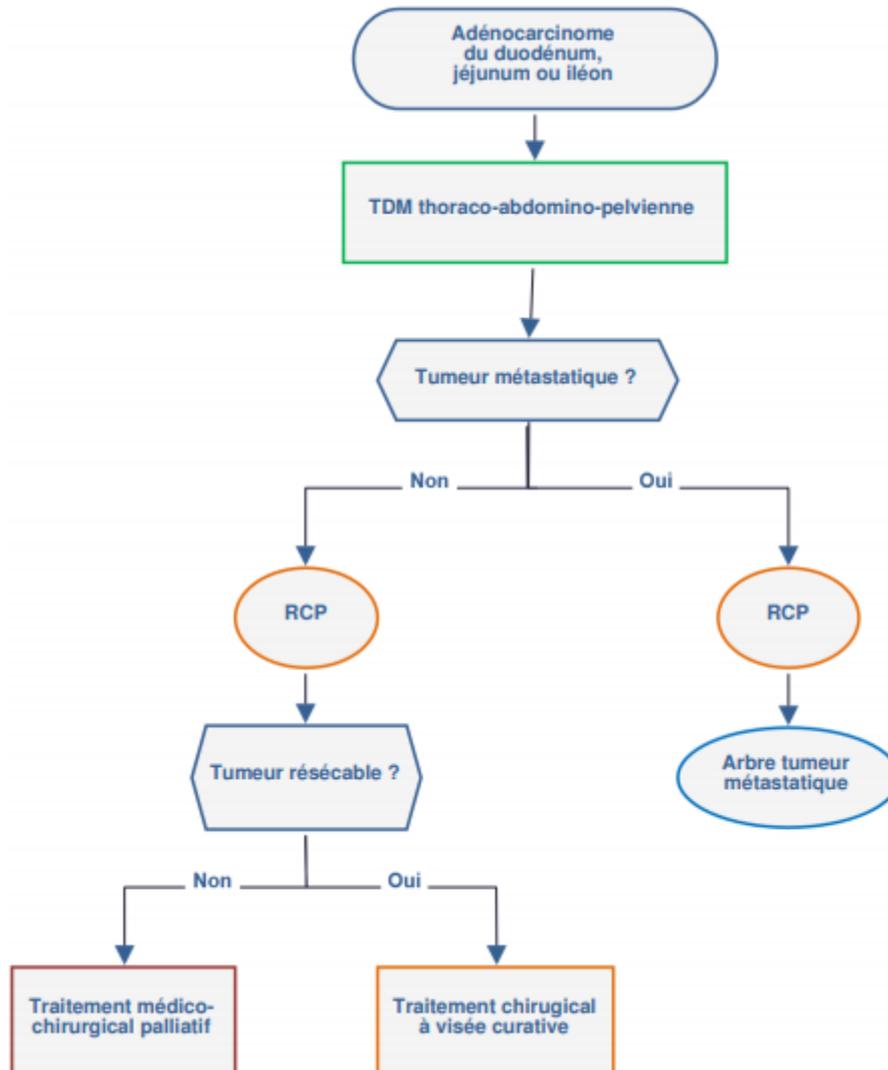
- Examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- Echographie abdominale ou scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans.

2. Au cours d'une chimiothérapie palliative :

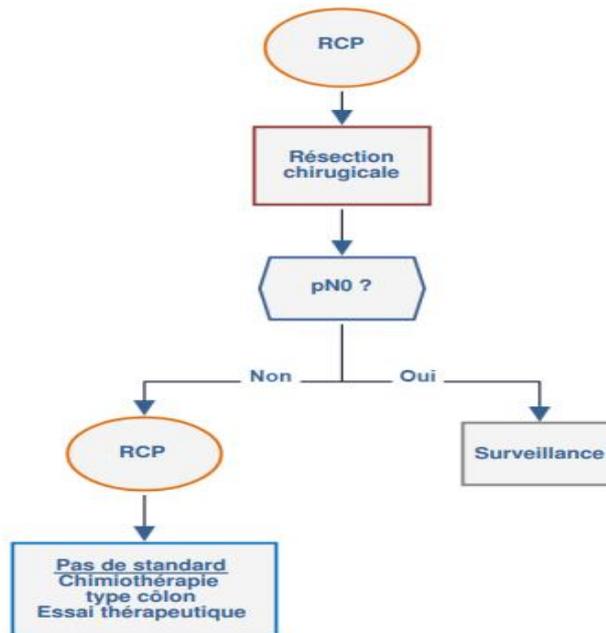
- Examen clinique tous les 2 à 3 mois.
- Examens paracliniques nécessaires pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie, et en fonction des symptômes cliniques.

VII. Arbres décisionnels

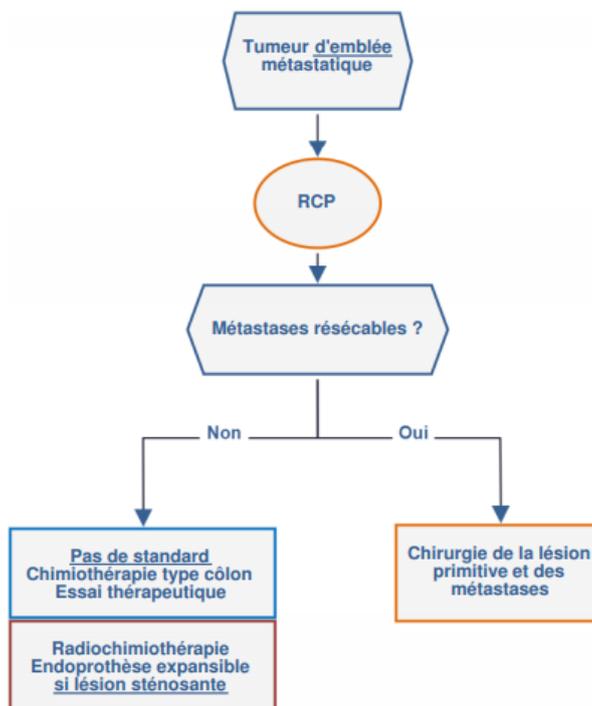
Stratégie générale pour un adénocarcinome du duodénum, jéjunum ou iléon



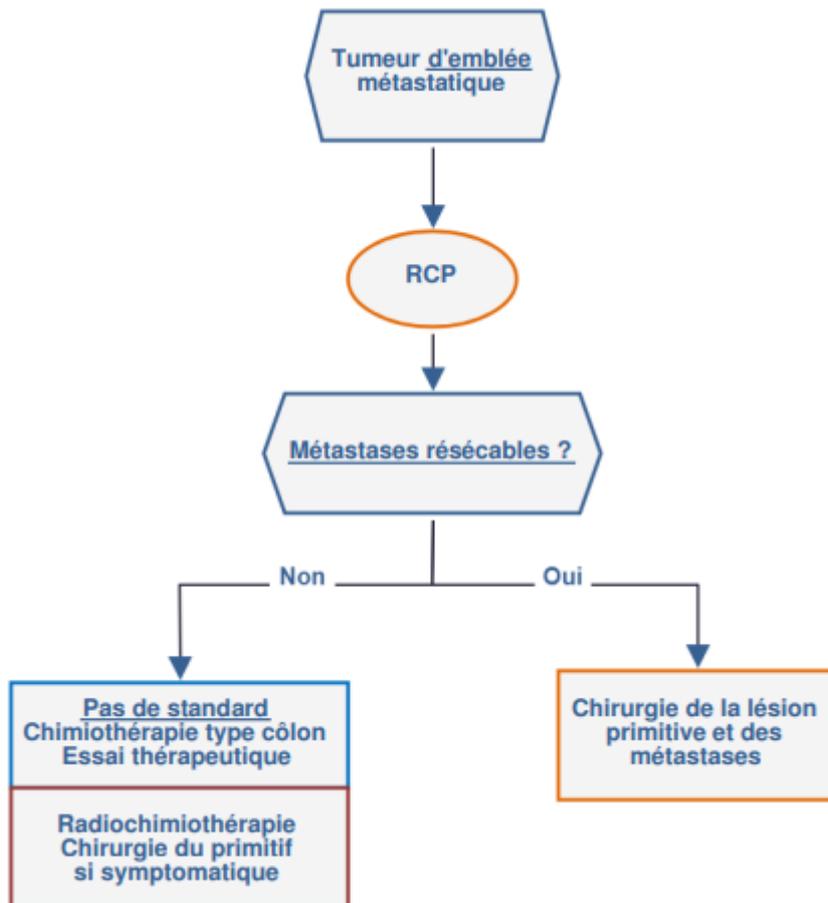
Stratégie générale à visée curative pour un adénocarcinome du grêle



Prise en charge d'un adénocarcinome du grêle métastatique d'emblée (Duodénum)



***Prise en charge d'un adénocarcinome du grêle métastatique
d'emblée (éjunum/iléon)***



VIII. Références :

1. Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, Locher C, Afchain P. Small bowel adenocarcinoma : Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014 ; 46 : 97-104.
2. agelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988;1:1149-1151.
3. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992;102:1980-1982
4. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-laht IM, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995: 64: 430-3
5. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453.
6. Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, Tremaine WJ, Melton LJ, III, Munkholm P, Sandborn WJ. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-1046.
7. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862
8. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-1435.
9. Perzin K, Bridge MF. Adenomas of the small intestine: a clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma. *Cancer* 1981: 48:799-819.

10. Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, Camarda C, Levi J, Livingstone AS. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000;179:37–41.
11. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000;135:635–641.

Néoplasies neuro- endocrines digestives

I. Introduction :

- Les Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives les plus fréquentes sont celles développées aux dépens de l'intestin grêle ou du rectum, du pancréas, de l'estomac ou de l'appendice [1]. Les autres localisations telles que l'œsophage, le foie ou les voies biliaires, sont exceptionnelles.
- Les NNE digestives sont caractérisées par une hétérogénéité marquée, notamment concernant le stade au diagnostic, l'existence ou non d'une prédisposition héréditaire, le statut fonctionnel et l'expression des récepteurs de la somatostatine (SST).
- Leur pronostic est très variable et est notamment influencé par la différenciation histologique, l'index de prolifération Ki67 et le stade tumoral [1].

II. Explorations pré-thérapeutiques :

1. Imagerie :

a. Imagerie conventionnelle :

Références :

- **Scanner abdomino-pelvien** : avec des acquisitions au temps artériel tardif puis au temps veineux portal [2].
- **Scanner thoracique** : en cas de :
 - Tumeur localement avancé ou métastatique (T4, N1).
 - Primitif inconnu.
 - Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1).
- **IRM avec des séquences de diffusion** : plus sensible dans la détection des métastases hépatiques et osseuses [3].
- **IRM ou scanner cérébral** : si signes d'appel.

 Options :

- **IRM rachidienne ou corps entier :** Réalisée en présence de métastases hépatiques afin d'identifier d'autres localisations secondaires [4].

b. Imagerie nucléaire :

 Références :

➤ Imagerie des récepteurs de la somatostatine (SST) :

- ✓ Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) :
Recommandée chez tous les patients ayant une TNE métastatique.
- ✓ TEP au Ga-DOTA : Plus sensible que la SRS : Recommandée en de bilan d'extension précis est indispensable[5].
- Réalisée à la recherche de métastases à distance et pour évaluer l'expression tumorale des récepteurs à la SST afin de pouvoir poser l'indication d'une radiothérapie interne vectorisée (RIV) [6].
- Elle n'est pas indiquée en routine dans les CNE.

➤ TEP au 18 Fluorodéoxyglucose (FDG) :

- Recommandée pour le bilan d'extension des CNE, en particulier avant chirurgie dans les formes résécables [7].
- Recommandée dans les TNE ayant une imagerie des récepteurs à la SST négative.

➤ TEP au 18 Fluorodihydroxyphenilalanine (FDOPA) :

- Plus sensible que la SRS.
- Spécifique pour les TNE ayant un fort métabolisme des acides aminés, en particulier celles développées dans l'intestin grêle.

 Options :

➤ TEP-FDG peut être réalisée chez toute TNE, quels que soient le grade et l'expression des récepteurs à la SST.

➤ TEP-FDOPA :

- Réalisée en bilan d'extension précis est indispensable.
- Bilan initial et post-opératoire des TNE de l'intestin grêle [8].

c. Endoscopie digestive :

➤ Endoscopie oeso-gastro-duodénale : Recommandée :

- TNE gastrique afin de réaliser des biopsies.
- Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) à la recherche de gastrinomes duodénaux, TNE fundiques type 2 et pour vérifier la guérison des érosions et des ulcères peptiques.
- Chez les patients ayant une NEM1 à la recherche d'arguments pour un SZE et des TNE gastriques ou duodénaux.

➤ Iléo-coloscopie : Recommandée chez tous les patients ayant une TNE iléale, colique ou rectale [9].

➤ Echo-endoscopie : Recommandée en cas de [10] :

- TNE gastriques d'allure résécable.
- TNE duodénales ou péri-ampullaires quelle que soit la taille, d'allure résécable.
- TNE rectales paraissant résécables.
- TNE pancréatiques paraissant résécables.
- Syndrome sécrétoire évoquant une TNE duodéno-pancréatique fonctionnelle avec une imagerie morphologique normale.

- Chez les patients ayant un NEM1 suspectée ou prouvée à la recherche de TNE duodénales ou pancréatiques et de gastrinomes en cas de SZE.

2. Etude anatomopathologique :

- Un prélèvement (biopsie, chirurgie) de toute TNE doit être systématique avant tout traitement médical anti-tumoral.
- Toutes les TNE doivent être classées selon la classification OMS qui repose sur la différenciation histologique et le grade tumoral, basé sur l'index de prolifération qui est mesuré par l'index Ki67% et l'indice mitotique (tableau 1).
- Toutes les TNE doivent être classées selon la classification TNM (tableau 2).

Tableau 1 : Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS.

	Ki67	Indice mitotique
Grade 1 (G1)	<3	<2
Grade 1 (G2)	3-20%	2-20
Grade 1 (G3)	>20%	>20

	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différenciée
TNE G2	G2	Bien différenciée
TNE G3	G3	Bien différenciée
CNE	G3	Peu différenciée à grandes ou à petites cellules

Tableau 2 : 8ème classification Tumor–Node–Metastases (TNM) des TNE selon l'UICC (2017).

Tumeur primitive :

	Estomac	Duodénum Ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice	Côlon Rectum
T x	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T 0	Pas de signe de tumeur primitive	Pas de signe de tumeur primitive	Pas de signe de tumeur primitive	Pas de signe de tumeur primitive	Pas de signe de tumeur primitive	Pas de signe de tumeur primitive
T 1	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	Duodénum : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse $t \leq 1$ cm Ampoule : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 1 cm	Limitée au pancréas < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	Taille tumoral $e < 2$ cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T1a : taille < 1 cm T1b : taille 1–2 cm
T 2		Duodénum :				

REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DU CHU HASSAN II DE FES POUR LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DIGESTIFS NON COLORECTAUX

	Envahit la musculature ou > 1 cm	Envahit la musculature sous-muqueuse ou la musculature duodénale ou > 1 cm	Limitée au pancréas 2-4cm	et	Envahit la musculature ou > 1 cm	Taille tumorale 2-4cm	Envahit la musculature ou > 2 cm
T 3	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Limitée au pancréas > 4 cm, envahit le duodénum ou la voie biliaire principale	et	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 4 cm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse
T 4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc caelique, artère mésentérique supérieure)	ou	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de	Envahit la séreuse ou les organes adjacents

l'intestin

Adénopathies régionales/métastases

	Estomac	Duodénum Ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice	Côlon Rectum
N x	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués
N 0	Pas de signe de métastase ganglionnaire	Pas de signe de métastase ganglionnaire	Pas de signe de métastase ganglionnaire			
N 1	Métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	<12 de métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales
N 2	-	-	-	>12 de métastases ganglionnaires régionales ou large masse	-	-

mésentéri que >2cm
Mx Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées
M0 Pas de métastases à distance
M1 Métastases à distance
M1a : métastases hépatiques uniquement
M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique
M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques

3. Explorations biologiques :

Références :

➤ Chromogranine A plasmatique [11] :

- Marqueur biologique ayant les meilleures performances diagnostiques dans les TNE.
- Meilleure sensibilité pour les formes métastatiques que pour les formes localisées.
- Nombreuses faux positifs : consommation d'IPP, atrophie fundique, infection à H.pylori.
- Les IPP doivent être arrêtés 7 jours avant le dosage de la chromogranine A sauf chez les patients ayant un SZE chez qui les IPP ne doivent pas être arrêtés.

➤ Hormones liées aux TNE duodéno-pancréatiques fonctionnelles (gastrine, insuline, VIP, glucagon) :

- Doivent être réalisées en présence de syndrome sécrétoire.

- Suspicion de SZE : test à la sécrétine.
- Suspicion d'insulinome : hypoglycémie et hyperinsulinisme inadaptée.
- Suspicion de syndrome de Cushing : cortisol libre urinaire des 24h, test de suppression à la dexaméthasone faible dose.

➤ Acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA) urinaire [12] :

- Sensibilité et spécificité élevées pour le diagnostic de TNE du grêle et du côlon droit.

➤ NT-pro-BNP [13] :

- Utilisé pour le dépistage et l'évaluation de la cardiopathie carcinoïde.

✚ Options :

➤ Enolase neuro-spécifique (NSE) : Intérêt débattu dans les TNE.

4. Echocardiographie [14] :

✚ Références :

Recommandée (Recherche d'une cardiopathie carcinoïde) :

- TNE de l'intestin grêle métastatique fonctionnelle ou non.
- Syndrome carcinoïde.
- Taux élevé du 5HIAA urinaire.
- Taux élevé de NT-pro BNP.

5. Explorations recommandées dans les TNE métastatiques de primitif inconnu :

Références :

- La présence de signes cliniques ou biologiques d'hypersécrétion hormonale peut orienter vers une origine duodéno-pancréatique (gastrine, insuline, VIP, glucagon) ou intestinale/bronchique (syndrome carcinoïde, 5HIAA urinaire).
- TEP au Ga-DOTA ou TEP à la FDOPA possèdent des meilleures performances pour la détection des TNE exprimant les récepteurs à la SST et celles ayant un métabolisme élevé des acides aminés (TNE du grêle).
- Endoscopie et EE de l'estomac, du duodénum, de la papille et du pancréas.
- En présence d'adénopathies mésentériques, la probabilité d'une TNE de l'intestin grêle est forte et doit être explorée par TEP à la FDOPA, entéro-scanner et iléo-coloscopie.
- Explorer la possibilité d'une TNE non digestive :
 - Carcinome médullaire de la thyroïde (calcitonine, ACE).
 - Paragangliome, phéochromocytome (méthanéphrines urinaires ou plasmatiques).

III. Traitement des TNE bien différenciées:

1. Traitement des symptômes liés à la sécrétion hormonale :

a. Généralités sur le traitement des TNE fonctionnelles :

+ Références :

- Le traitement anti-sécrétoire doit être démarré en urgence dès que le prélèvement sanguin soit fait.
- Les analogues de la somatostatine sont généralement bien tolérés mais peuvent entraîner :
 - Diarrhées/stéatorrhée en rapport avec une insuffisance pancréatique exocrine.
 - Déséquilibre glycémique chez les patients ayant un diabète préexistant ou non.
 - Des complications biliaires ou vésiculaires.

+ Options :

- En cas de syndrome fonctionnel non contrôlé : envisager des traitements à visée anti-tumorale.

b. Syndrome carcinoïde :

+ Références :

- Le traitement repose sur les analogues de la somatostatine à longue durée d'action. La dose prescrite (Octréotide 30mg/28j ou Lanréotide Autogel 120mg/28j).

+ Options :

- Les patients sans syndrome carcinoïde mais ayant un taux élevé de 5HIAA peuvent être traités avec des analogues de la somatostatine à visée anti-sécrétoire.
- L'interféron A peut être utilisé en cas de symptômes non contrôlés.
- Le télotristat : peut être utilisé en association avec les analogues de la somatostatine chez les patients ayant un syndrome carcinoïde réfractaire.

c. Syndrome de Zollinger-Ellison :

+ Références :

- Le traitement repose sur les IPP à doses adaptées. Les doses initiales recommandées sont 40 à 60mg deux fois par jour.

d. Insulinome :

+ Références :

- Education du patient et son entourage sur le risque d'hypoglycémie, les mesures hygiéno-diététiques et la nécessité de resucrage en cas de syndrome confusionnel.
- Résection chirurgicale de la TNE pancréatique responsable de l'hypersécrétion d'insuline.
- Diazoxide 5-10mg/kg/j en augmentant progressivement les doses.

+ Options :

- Analogues de la somatostatine dans les formes réfractaires.

- Everolimus chez les patients ayant un insulinome métastatique et des hypoglycémies persistantes.
- Sunitinib et pasiréotide peuvent être discutés au cas par cas.

e. Vipome et glucagonome :

✚ Références :

- Analogues de la somatostatine à doses adaptées aux symptômes.
- Sunitinib en cas de vipome réfractaire.

2. Traitement des TNE digestives localisées :

a. Précautions concernant la chirurgie des TNE digestives :

✚ Références :

- Toutes les indications chirurgicales doivent être discutées en RCP.
- En cas de doute sur un paragangliome : dosage de la métanéphrine et de la normétanéphrine urinaires et plasmatiques avant toute biopsie ou chirurgie.
- Toute hypersécrétion hormonale et ses répercussions cliniques et biologiques doivent être contrôlées avant la chirurgie.
- Inclusion d'un traitement antisécrétoire adapté à chaque syndrome dans la PEC péri-opératoire des TNE fonctionnelles.

b. Traitement des TNE gastriques :

- Traitement des TNE gastriques de type 1 (se développant en contexte d'hyper-gastrinémie principalement en rapport avec une maladie de Biermer. Elles sont généralement G1 mais peuvent être G2 et ont un potentiel métastatique très faible).

- Lésions \leq 1cm et G1 : Résection endoscopique ou chirurgicale des TNE les plus volumineuses ou simple suivi. Aucun bilan complémentaire ou suivi n'est recommandé si résection.
 - Lésions entre 1 et 2cm G1 ou G2 faible sans invasion musculaire ni ganglions lymphatiques péri-gastriques suspects : mucosectomie endoscopique ou dissection sous muqueuse endoscopique.
 - Lésions \geq 2cm ou en cas de G2 avec invasion musculaire ou ganglions lymphatiques péri-gastriques suspects : discuter la résection chirurgicale (gastrectomie partielle, picking ou curage ganglionnaire). Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
- **Traitement des TNE gastriques de type 2** (développées sous l'influence de l'hyper-gastrinémie liée au SZE en contexte de NEM1).
- Traitement similaire aux TNE gastriques de type 1.
- **Traitement des TNE gastriques de type 3** (non associées à une hyper-gastrinémie. Elles sont généralement G2 ou G3 et sont associées à un risque élevé de métastases).
- La chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire est le traitement de référence. Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
- c. **Traitement des TNE duodénales ou ampullaires :**

✚ **Références :**

- La chirurgie radicale est recommandée pour toute tumeur \geq 2cm, de localisation péri-ampillaire ou en présence de facteurs péjoratifs (taille tumorale, grade G2, invasion

lymphovasculaire, invasion pariétale de la musculaire et les gastrinomes).

- La résection endoscopique est recommandée pour les TNE duodénales ≤ 1 cm, sans facteur péjoratif et sans ganglion lymphatique suspect.

+ Options :

- La résection endoscopique est possible pour les lésions de 1–2cm sans facteur péjoratif.
- Une ampullectomie peut être suffisante pour les petites TNE péri-ampullaires sans métastase ganglionnaire en particulier chez les patients présentant des comorbidités.

d. Traitement des TNE pancréatiques :

➤ TNE pancréatiques sporadiques :

+ Références :

- La résection chirurgicale doit toujours être envisagée même pour les tumeurs localement avancées.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
- Toute résection pancréatique doit être associée à un curage ganglionnaire.
- Enucléation est envisagée en cas de TNE pancréatique ≤ 2 cm, G1, asymptomatique et elle doit être associée à un picking ganglionnaire.
- Cholécystectomie systématique en cas de TNE pancréatique à haut risque de récurrence.
- Les petits incidentalomes pancréatiques ≤ 2 cm peuvent être surveillés à condition :

- Découverts fortuitement et sont donc asymptomatiques et non fonctionnels.
- TNE bien différenciées G1 histologiquement prouvées ou G2 faible.
- Taille \leq 2cm.
- Caractéristiques typiques de TNE de bas grade.
- Aucune suspicion de métastase ganglionnaire ou à distance.
- Pas de dilatation canalaire biliaire ou pancréatique.
- Pas de progression sur les imageries de suivi.

➤ **Particularités liées à la NEM1 :**

✚ **Références :**

- Les indications chirurgicales sont identiques aux TNE pancréatiques sporadiques à l'exception des gastrinomes (rôle de chirurgie débattu).
- Toute la cavité abdominale doit être explorée en per-opératoire et en cas de SZE, réaliser une exploration du duodénum par trans-illumination endoscopique et duodénotomie à la recherche des gastrinomes infra-centimétriques.
- Traitement conservateur à envisager en cas de TNE pancréatique non fonctionnelle \leq 2cm.
- Une hyperparathyroïdie doit être opérée avant ou pendant la chirurgie des TNE pancréatiques et gastrinomes.

e. Traitement des TNE de l'intestin grêle:

+ Références :

- La résection chirurgicale de la tumeur primitive et des ganglions lymphatiques mésentériques (quelque soit le taille tumorale) est le traitement de référence. De préférence par laparotomie.
- Exploration de toute la cavité abdominale.
- Résection au moins 8 ganglions lymphatiques.
- Cholécystectomie systématique en cas de TNE grêle à haut risque de récurrence.

f. Traitement des TNE de l'appendice :

+ Références :

- En cas de TNE de l'appendice ≤ 1 cm :
 - Aucune exploration ou traitement complémentaire n'est recommandé en cas de résection R0 et pour les tumeurs G1.
 - Aucune recommandation n'a validé le bénéfice d'une colectomie complémentaire pour les tumeurs G2.
- En cas de TNE de l'appendice > 2 cm et/ou d'histologie atypique : colectomie droite avec curage ganglionnaire après bilan complet.
- En cas de TNE de l'appendice de taille comprise entre 1 et 2cm : colectomie droite avec curage ganglionnaire en cas de suspicion de métastases ganglionnaires, extension au méso-appendice > 3 mm (pT3), embolies veineuses ou lymphatiques, résection R1 ou G2.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

g. Traitement des TNE du côlon :

+ Références :

- Les TNE coliques sont rares.
- Le traitement de référence : chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

h. Traitement des TNE du rectum :

+ Références :

- Coloscopie totale est indispensable chez tous les patients atteints de TNE rectale.
- Aucune exploration supplémentaire n'est requise pour les TNE rectales G1, <10mm, T1 et résection R0 après chirurgie initiale.
- Les TNE rectales sans facteur de risque métastatique (taille tumorale ≥ 15 mm, l'aspect endoscopique atypique (dépression, ulcération), les ganglions lymphatiques suspects en EE et/ou en IRM pelvienne, l'invasion de la musculature propria (T2), le grade G2 et l'invasion lymphovasculaire) sont de bons candidats pour la résection locale :
 - Les lésions <10mm : EMR ou ESD.
 - Les lésions de 10 à 15mm : ESD ou microchirurgie endoscopique trans anale.
- Résection de sauvetage par ESD ou microchirurgie endoscopique trans anale peut être proposée pour les TNE rectales à faible risque de métastases avec résection endoscopique initialement R1.

- Résection chirurgicale radicale avec curage ganglionnaire doit être envisagée pour toute TNE rectale présentant un ou plusieurs facteurs de risque de métastases.

3. Traitement des TNE métastatiques :

a. Considérations générales :

+ Références :

- Tous les cas doivent être discutés en RCP dédiées aux NNE.
- Traitement oncologique des TNE métastatiques est indiqué :
 - Métastases avec progression morphologique sur des imageries consécutives (3-12mois) notamment pour les métastases extra-hépatiques.
 - Hypersécrétion hormonale non contrôlée malgré un traitement systémique.
 - Volume tumoral élevé défini par une atteinte métastatique du foie >50% ou des symptômes liés à la masse tumorale.

Les éléments additionnels à prendre en compte pour la prise de décision thérapeutique au cas par cas comprennent :

- Localisation de la tumeur primitive (duodéno-pancréatique vs autre).
- Grade et différenciation des tumeurs (en particulier concernant les NNE G3).
- Intervalle sans maladie et/ou taux de croissance tumorale.
- Expression des récepteurs à la SST en imagerie nucléaire.
- Fixation en TEP au FDG.
- Volume tumoral, notamment le taux d'atteinte métastatique hépatique.
- Métastases extra-hépatiques (en particulier os, péritoine).
- Résécabilité de la tumeur primitive et de la maladie métastatique.

- Caractéristiques des patients (âge, comorbidités, état général).
- Traitements antérieurs et toxicité cumulative.
- L'objectif thérapeutique d'un patient donné, y compris la qualité de vie. Ceci est particulièrement important car les patients atteints de TNE peuvent avoir une survie très prolongée (> 5-10 ans) même en cas de métastases.

b. Métastases hépatiques non ou peu progressives, macroscopiquement résécables :

+ Références :

- La résection ou la destruction (percutanée ou peropératoire) de toute métastase visible doit toujours être discutée dans la mesure du possible.
- En cas de réponse objective au traitement anti-tumoral chez les patients présentant des métastases initialement non résécables, la possibilité d'une résection chirurgicale doit être considérée.
- La récurrence est généralement la règle en raison des tumeurs microscopiques résiduelles.
- Envisager une cholécystectomie en cas de chirurgie des métastases.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

c. Métastases non résécables :

➤ **TNE duodéno-pancréatiques associées à des métastases non-résécables :**

- ❖ *Exérèse de la TNE pancréatique primitive en cas de métastases non résécables :*

+ Références :

- La résection d'une TNE pancréatique en cas de métastases non résécables n'est pas systématique.

- Les bons candidats sont : TNE G1 ou G2 faible, développé principalement au niveau du corps ou la queue du pancréas avec progression de la maladie nulle ou faible après plusieurs mois de surveillance ou traitement systémique.
- La cholécystectomie doit toujours être envisagée en raison de risque de lithiases vésiculaires associées aux analogues de la somatostatine et de cholécystite ischémique liée à CEIAH.

❖ *Traitement des métastases non-résécables :*

Références :

Traitement de première ligne :

- Chez les patients asymptomatiques, ayant un envahissement hépatique <50%, un Ki67 <10% et pas de progression morphologique :
 - Analogues de la somatostatine : Lanréotide Autogel 120mg/28j ou octréotide LP 30mg/28j.
 - Ou surveillance en cas de maladie minime ou non mesurable et si le risque évolutif est évalué comme minime.
- En cas de progression et/ou métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou envahissement hépatique >50% et/ou Ki67 >10% et/ou en cas de métastases osseuses :
 - Chimiothérapie en cas de progression rapide, de TNE G3 :
 - Streptozotocine+5FU.
 - Dacarbazine+LV5FU.
 - Témazolomide+Capécitabine.
 - Analogues de la somatostatine en cas de progression lente.

Traitement de seconde ligne (et au delà):

- Chimiothérapie (voir première ligne).
- Sunitinib (37.5mg/j).
- Everolimus (10mg/j).
- CEIAH si maladie est prédominante au niveau hépatique.
- La RIV au 177 Lu-DOTATATE utile chez les patients atteints d'une TNE pancréatique métastatique avec expression forte et homogène des récepteurs de la SST en SRS ou en TEP au Ga-DOTA.

Options :

- Inclusion dans des essais cliniques.
- Après obtention du contrôle de la maladie avec une modalité de traitement, une surveillance attentive peut être envisagée.
- **Les analogues de la somatostatine à des doses augmentées ou à des intervalles réduits** peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous ASST en première ligne.
- L'association d'oxalipatine au LV5FU (FOLFOX), à la capécitabine (XELOX), à la gemcitabine (GEMOX) peuvent être utilisées en alternative aux associations alkylantes.
- Le **bévacizumab** a donné des résultats prometteurs en association au 5FU et à la streptozotocine.
- L'association irinotécan+LV5FU (FOLFIRI) a donné peu de réponse objective mais des taux de stabilisation élevée.
- **Témozolomide seul** : peut être utilisé chez les sujets fragiles ou si la réponse objective n'est pas l'objectif principal.
- **Everolimus et Sunitinib** peuvent être utilisés en première ligne, en particulier lorsque l'imagerie des récepteurs de la SST est négative, si la chimiothérapie est contre-indiquée et/ou lorsque la réponse objective n'est pas l'objectif principal. L'éverolimus

peut contrôler fréquemment les hypoglycémies liées aux insulinomes.

- **Radio-embolisation à l'⁹⁰Yttrium ou radiothérapie intra-artérielle hépatique** : peut être envisagée chez des patients bien sélectionnés notamment en cas d'atteinte miliaire hépatique, d'insuffisance hépatique et/ou contre-indication à la CEIAH.
 - **Chirurgie de réduction tumorale** : peut être envisagée chez des patients atteints d'un syndrome fonctionnel mal contrôlé malgré un traitement anti-sécrétoire optimal.
 - **Transplantation hépatique** : en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, non ou très lentement évolutives avec Ki67 bas, en absence de métastases extra-hépatiques si le patient est jeune, sans hépatomégalie chez qui la tumeur primitive a été réséquée et après un recul évolutif suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique.
- **TNE de l'intestin grêle (et autres TNE non-duodéno-pancréatiques) associées à des métastases non-résécables :**
- ❖ *Exérèse de la TNE grêlique primitive en cas de métastases non résécables :*

Références :

- L'exérèse de la TNE primitive du grêle et des ganglions mésentériques peut être envisagée car elle peut permettre d'éviter des complications locales sauf chez les patients en mauvais état général et/ou présentant un risque élevé du syndrome de grêle court.
- La cholécystectomie doit toujours être envisagée.
- En cas de carcinose péritonéale diffuse, la résection initialement prévue ne doit pas être réalisée sauf si urgence afin de pouvoir

conserver la possibilité ultérieure d'une chirurgie de la carcinose péritonéale dans un centre expert.

❖ *Traitement des métastases non-résécables :*

 **Références :**

Traitement de première ligne :

- Chez les patients asymptomatiques, ayant un envahissement hépatique <50%, un Ki67 <10% et pas de progression morphologique :
 - Analogues de la somatostatine : Lanréotide Autogel 120mg/28j ou octréotide LP 30mg/28j.
 - Ou surveillance en cas de maladie minime ou non mesurable et si le risque évolutif est évalué comme minime.

- En cas de progression et/ou métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou envahissement hépatique >50% et/ou Ki67 >10% et/ou en cas de métastases osseuses :
 - Analogues de la somatostatine en cas d'envahissement hépatique <50%, un Ki67 <10% et de progression lente.
 - CEIAH si maladie est prédominante au niveau hépatique.
 - La RIV au 177 Lu-DOTATATE utile chez les patients atteints d'une TNE pancréatique métastatique avec expression forte et homogène des récepteurs de la SST en SRS ou en TEP au Ga-DOTA.

Traitement de seconde ligne (et au delà):

- La RIV au 177 Lu–DOTATATE utile chez les patients atteints d'une TNE pancréatique métastatique avec expression forte et homogène des récepteurs de la SST en SRS ou en TEP au Ga–DOTA.
- Everolimus (10mg/j), en particulier en cas de TNE non fonctionnelle, s'il existe une expression faible des récepteurs à la SST et une maladie extra–hépatique significative.
- CEIAH.

Options :

- Inclusion dans des essais cliniques.
- Après obtention du contrôle de la maladie avec une modalité de traitement, une surveillance attentive peut être envisagée.
- **Les analogues de la somatostatine à des doses augmentées ou à des intervalles réduits** peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous ASST en première ligne.
- **La chimiothérapie** peut être utilisée en cas de contre-indication ou échec d'autres modalités de traitement.
- **Le bévacizumab** a donné des résultats prometteurs en association avec la capécitabine.
- **Interféron A (3MUI 3fois/semaine)** : peut être utilisée en cas de contre-indication ou échec d'autres modalités de traitement notamment chez les patients atteints d'un syndrome sécrétoire persistant malgré les ASST.
- **Radio-embolisation à l'190 Yttrium ou radiothérapie intra-artérielle hépatique** : peut être envisagée chez des patients bien sélectionnés notamment en cas d'atteinte miliaire hépatique, d'insuffisance hépatique et/ou contre-indication à la CEIAH.

- **Chirurgie de réduction tumorale** : peut être envisagée chez des patients atteints d'un syndrome fonctionnel mal contrôlé malgré un traitement anti-sécrétoire optimal.
- **Transplantation hépatique** : en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, non ou très lentement évolutives avec Ki67 bas, en absence de métastases extra-hépatiques si le patient est jeune, sans hépatomégalie chez qui la tumeur primitive a été réséquée et après un recul évolutif suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique.

➤ Traitement des localisations métastatiques particulières :

❖ *Métastases osseuses :*

- Les métastases osseuses peuvent se développer chez 10 à 20% des patients atteints de TNE digestive métastatique, sont parfois symptomatiques et semblent associées à un pronostic péjoratif.
- En cas de symptômes (douleur, compression), les traitements suivants peuvent être envisagés: radiothérapie, chirurgie, ablation par radiofréquence, cryothérapie. Les bisphosphonates ou le dénosumab peuvent également être envisagés.

❖ *Carcinose péritonéale :*

✚ Références :

- Envisager la résection complète de la carcinose péritonéale lorsque cela paraît possible.
- L'association d'une chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique à une chirurgie de cytoréduction n'est pas recommandée (morbidité élevée sans bénéfice).

IV. Traitement des CNE digestifs peu différenciés :

1. Généralités concernant les CNE digestifs :

- Les CNE représentent moins de 5% des NEN digestives.
- Ils se caractérisent par une morphologie cellulaire peu différenciée, un index Ki67 > 20% (généralement > 50%), une forte agressivité biologique et sont principalement diagnostiqués à un stade métastatique, avec des symptômes liés à la tumeur fréquents.
- Une fois le diagnostic de CNE posé, l'initiation d'un traitement anti-tumoral spécifique constitue une urgence relative.

2. Traitement des CNE digestifs localisés :

+ Références :

- Une résection chirurgicale à visée curative doit toujours être envisagée dans les 4 semaines en absence de métastases.
- Une chimiothérapie adjuvante par ETOPOSIDE+CISPLATINE (ou CARBOPLATINE) 3 à 4 cycles est recommandée après une chirurgie à visée curative.
- Si contre-indication ou chirurgie non faisable, une chimiothérapie par ETOPOSIDE + CISPLATINE (ou CARBOPLATINE) est recommandée, éventuellement associée à une radiothérapie externe (pour les localisations : œsophage, duodénum, ampoule de Vater, tête du pancréas, rectum et canal anal).

+ Options :

- Une chimiothérapie néo-adjuvante par ETOPOSIDE+CISPLATINE (ou CARBOPLATINE) 3 à 4 cycles peut être réalisée avant l'exérèse d'un CNE résécable lorsque la chirurgie ne peut pas être réalisée rapidement.

3. Traitement des CNE digestifs métastatiques :

+ Références :

Traitement de première ligne :

- Chimiothérapie par ETOPOSIDE+CISPLATINE (ou CARBOPLATINE) est le traitement de référence.
- L'efficacité de la chimiothérapie doit être évaluée tous les 2 à 3 cycles.
- La chimiothérapie de première ligne doit être administrée pour un total de 6 cycles, puis une pause thérapeutique peut être instaurée chez les patients n'ayant pas progressé. Aucun traitement d'entretien n'est recommandé.
- Si progression de la tumeur survient dans après 4 à 6 mois de la pause, la même chimiothérapie peut être utilisée.
- Si progression de la tumeur survient au cours des 4 à 6 mois de la pause, une chimiothérapie de 2^{ème} ligne doit être envisagée.

Traitement de seconde ligne (et au delà):

- Il n'existe pas un traitement de référence de 2^{ème} ligne dans les CNE métastatiques.
- L'inclusion dans des essais cliniques doit être envisagée.

+ Options :

- FOLFIRI.
- FOLFOX.
- Agents alkylants (TEMOZOLOMIDE, DACARBAZINE).

V. Surveillance :

1. Situations ne nécessitant pas une surveillance :

+ Références :

- TNE rectale G1, <10mm sans invasion musculaire (T1a), sans invasion lympho-vasculaire, sans ganglion lymphatique suspect et réséquée en totalité (R0).
- TNE de l'appendice pour laquelle il n'existe pas d'indication de colectomie avec curage ganglionnaire.
- TNE de l'appendice <2cm avec ki67 bas qui a été traitée par colectomie avec curage ganglionnaire sans atteinte ganglionnaire à l'examen histologique.

2. Surveillance des TNE digestives localisées:

+ Références :

- Pour les TNE qui ont opérées par chirurgie à visée curative : l'imagerie morphologique et la technique d'imagerie nucléaire initialement positive doivent être réalisées après 3-6mois, puis l'imagerie morphologique doit être réalisée tous les 6-12mois pendant 5ans, puis tous les 12-24mois pendant 10ans puis tous les 5ans.
- La scannographie et l'IRM de diffusion sont les modalités de surveillance de référence. Elles peuvent être utilisées en alternance.

3. Surveillance des TNE digestives métastatiques :

+ Références :

- Chez les patients ayant eu une chirurgie des métastases hépatiques, une IRM de diffusion ou une scannographie doit être réalisée à 3mois puis tous les 3 à 6mois ou à des intervalles raccourcis en cas de suspicion clinique/biologique de récurrence tumorale. L'imagerie nucléaire initialement positive doit être réalisée dans les 6 à 12 premiers mois, puis en cas de suspicion de récurrence tumorale.
- Chez les patients présentant des métastases non résectables, l'imagerie doit être réalisée à 3mois puis tous les 3 à 6mois, voire 6 à 12mois si maladie stable.
- La concentration plasmatique de la chromogranine A et des autres biomarqueurs initialement anormaux doit être mesurée au même rythme que le suivi clinique et morphologique.
- Les patients ayant un syndrome carcinoïde et/ou une augmentation de 5HIAA urinaire doivent être surveillés par échocardiographie régulière (6-12mois) (cardiopathie carcinoïde).
- Les effets secondaires iatrogènes tardifs doivent être dépistés (insuffisance rénale (STZ, RIV), insuffisance cardiaque (sunitinib, doxorubicine), atteinte de moelle osseuse (RIV, agents alkylants)).

4. Surveillance des CNE digestifs localisés :

+ Références :

- Chez les patients opérés à visée curative, l'imagerie (scanner, IRM) doit être réalisée tous les 2mois pendant 6mois puis tous les 3mois pendant 1an puis tous les 6mois pendant 5ans.

+ Options :

- Pas d'indication à une surveillance par TEP au FDG.

5. Surveillance des CNE digestifs métastatiques :

+ Références :

- Le suivi doit être effectué tous les 2mois.
- La modalité d'imagerie de référence est le scanner thoraco-abdomino-pelvien.

+ Options :

- Pas d'indication à une surveillance par TEP au FDG.

VI. Protocoles thérapeutiques (chimiothérapie) :

Capécitabine + bévacicumab

Capécitabine *per os* 1000 mg/m² deux fois par jour, J1-J14

Bévacicumab 7,5 mg/m² sur 30 min dans 250 ml de G5%, J1

Tous les 21 jours

Dacarbazine

Dacarbazine 5 jours

Dacarbazine 250 mg/m² sur 30 min dans 100 ml de G5%, J1-J5

Tous les 28 jours

Dacarbazine 1 jour

Dacarbazine 650 mg/m² sur 30 min dans 500 ml de NaCl 9%, J1

Tous les 28 jours

Dacarbazine + LV5FU2 (de Mestier *et al.* 2019b)

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J2

Dacarbazine 400 mg/m² sur 30 min dans 100 ml de G5%, J1-J2

Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de G5%, J1-J2

Puis 5FU 1200 mg/m² en continu sur 22h dans du G5%, dans un diffuseur portable (QS 230 ml, 5 ml/h), une pompe portable ou une seringue électrique, J1-J2

- Tous les 21 jours

Etoposide (VP16) + carboplatine

Etoposide 100 mg/m² sur 2h dans 500 ml de NaCl 9%, J1-J3

Carboplatine AUCx5 (Calvert) sur 1h dans 500 ml de G5%, J1

Tous les 21 jours

Etoposide (VP16) + cisplatine

Etoposide 100 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J3

Cisplatine 100 mg/m² sur 2h dans 250 ml de NaCl 9%, J1

G-CSF systématiques

Tous les 21 jours

FOLFIRI = irinotécan + LV5FU2 simplifié (Brix-Benmansour et al. 2011)

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) sur 2h dans 250 ml de G5%, J1

+ irinotécan 180 mg/m² sur 90 min dans 250 ml de G5%, J1

Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de G5%, J1

Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 46h dans du G5%, dans un diffuseur portable (QS 230 ml, 5 ml/h), une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3

Tous les 14 jours

FOLFOX 4 = oxaliplatine + LV5FU2 simplifié

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) sur 2h dans 250 ml de G5%, J1

+ oxaliplatine 85 mg/m² sur 2 h dans 250 ml de G5%, J1

Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de G5%, J1

Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 46h dans du G5%, dans un diffuseur portable (QS 230 ml, 5 ml/h), une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3

Tous les 14 jours

GEMOX = gemcitabine + oxaliplatine

Gemcitabine 1000 mg/m² sur 1h40 dans 250 ml de NaCl 9%, J1

Oxaliplatine 100 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J2 ou J1

Tous les 14 jours

Interféron alpha-2b, Peg-Interféron alpha-2b

IntronA® 3 à 5 millions d'unités SC, trois fois par semaine

PegIntron® 50-100 µg SC une fois par semaine

Streptozotocine + LV5FU2 simplifié

Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) sur 2h dans 250 ml de G5%, J1

Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de G5%, J1

+ streptozotocine 800 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5% ou NaCl 9%, J1

Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 46h dans du G5%, dans un diffuseur portable (QS 230 ml, 5 ml/h), une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3

Tous les 14 jours

5FU-streptozotocine

C1 : 5FU 400 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J3

+ streptozotocine 1000 mg sur 2h dans 250 ml de G5% ou NaCl 9%, J1-J5

Tous les 21 jours

C_{≥2} : idem, augmenter la dose de streptozotocine à 2000 mg si bonne tolérance

Streptozotocine + 5-fluorouracile + bévacizumab

5FU 400 mg/m² sur 2h in 250 ml de G5%, J1-J3

+ streptozotocine 500 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J5

Bévacizumab 7,5 mg/kg sur 30 min dans 250 ml de G5% à D1 et J21

Tous les 42 jours

Témozolomide

200 mg/m² *per os*, J1-J5

Tous les 28 jours

Témozolomide + capécitabine

Capécitabine 750 mg/m² *per os*, deux fois par jour, J1-J14

C1 : témozolomide 150 mg/m² *per os*, J10-J14 (à l'heure du coucher)

Tous les 28 jours

C_{≥2} : idem, augmenter la dose de témozolomide à 200 mg/m² si bonne tolérance

XELOX = oxaliplatine + capécitabine

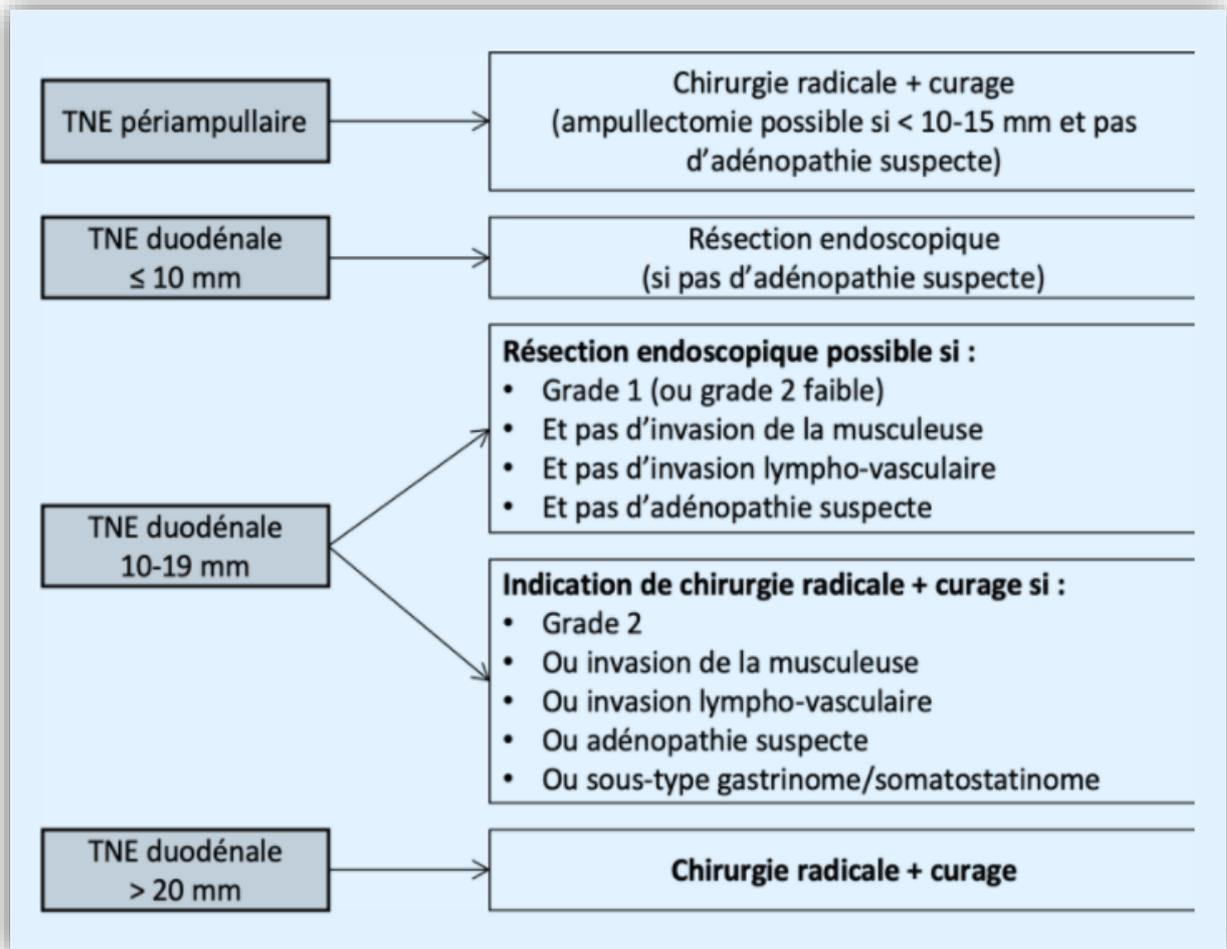
Oxaliplatine 130 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1

Capécitabine 1000 mg/m², deux fois par jour, J2-J15

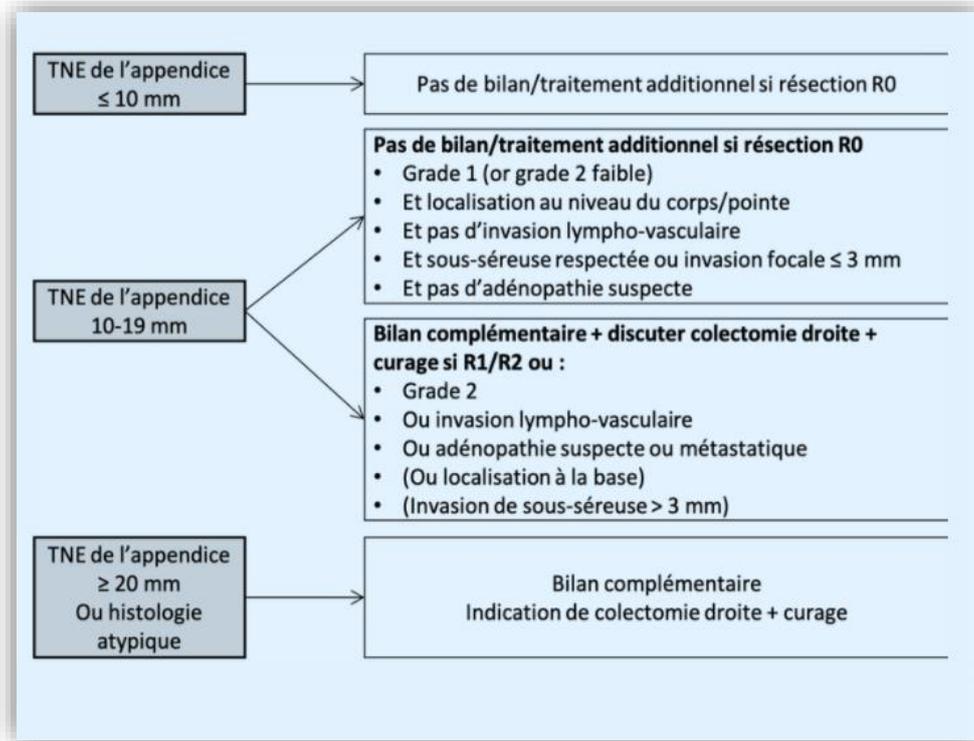
Tous les 21 jours

VII. Arbres décisionnels :

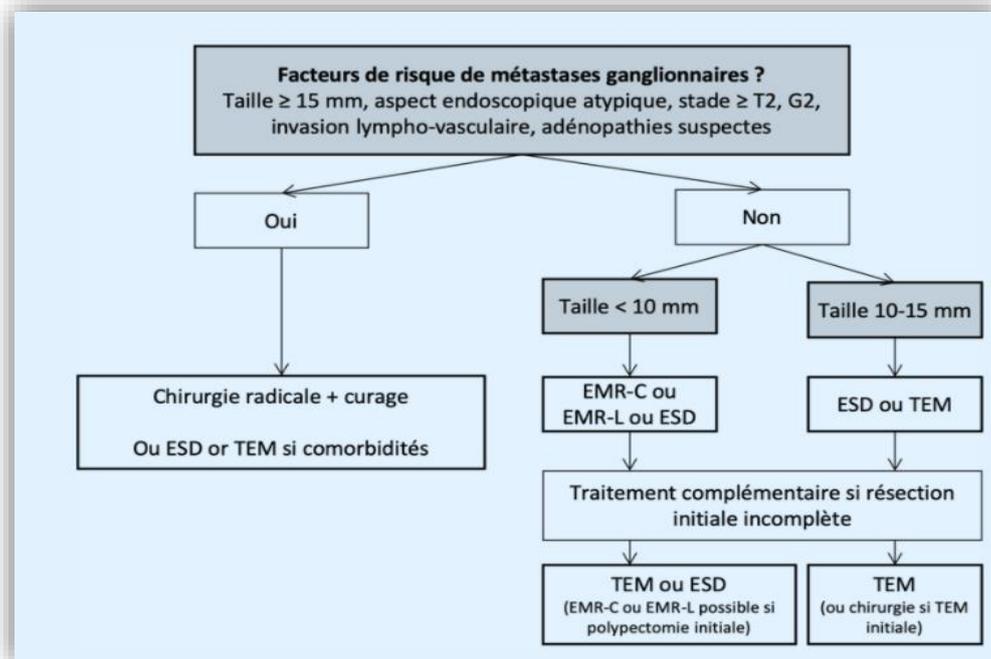
Algorithme de prise en charge locale des TNE duodénales ou ampullaires non métastatiques



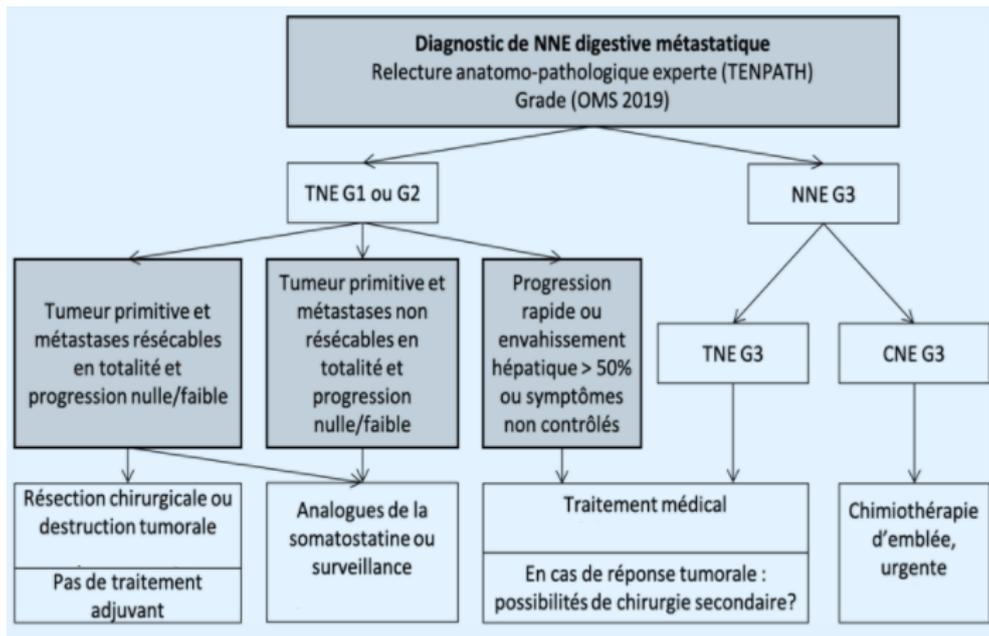
Algorithme de prise en charge des TNE de l'appendice non métastatiques



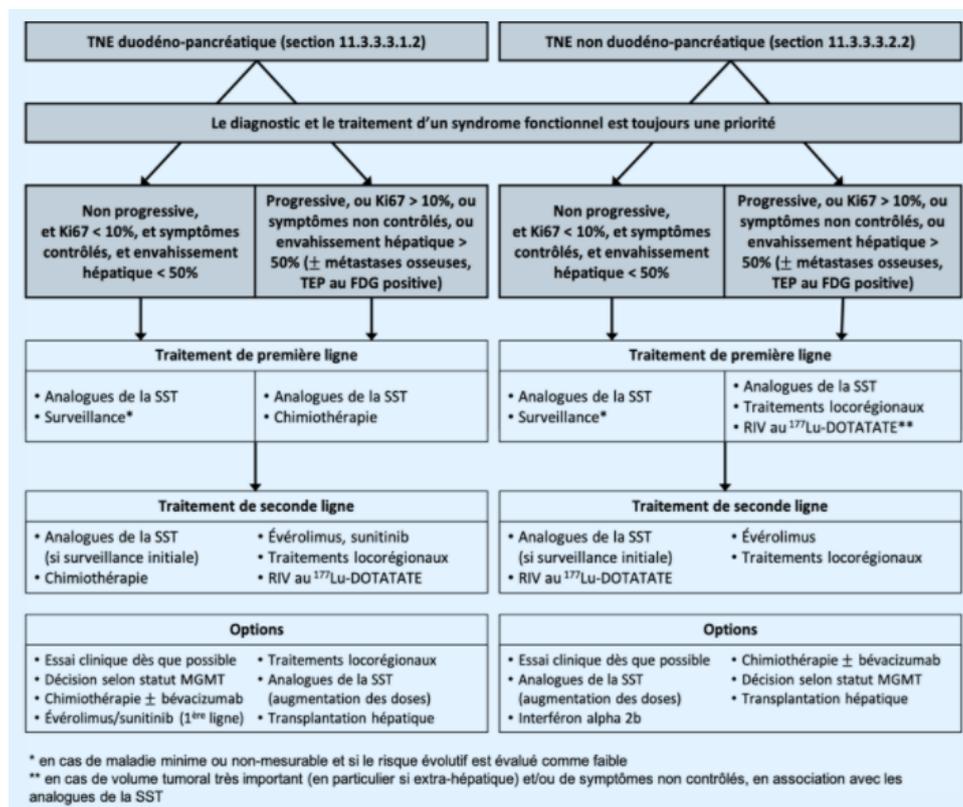
Algorithme de prise en charge locale des TNE rectales non métastatique



Algorithme de prise en charge des NNE digestives métastatiques



Algorithme de prise en charge des TNE digestives métastatiques non résécables



VIII. Références :

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T & Yao JC 2017 Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology* 3 1335–1342. (doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589).
2. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme M-P, Hentic O, Ruszniewski P, d'Assignies G & Vilgrain V 2017 Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *European Journal of Radiology* 89 156–162. (doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.007).
3. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M et al. 2005 Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology* 23 70–78. (doi:10.1200/JCO.2005.01.013).
4. Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, Deguelte-Lardièrè S, Brixì H, Kianmanesh R, Hoeffel C & Cadiot G 2016 Impact on Management of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Sequences for Neuroendocrine Tumors: A Pilot Study. *Neuroendocrinology*. (doi:10.1159/000446369).
5. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, von Guggenberg E, Bale R & Virgolini IJ 2007 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *Journal of Nuclear Medicine* 48 508–518.
6. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 105 212–244. (doi:10.1159/000471879).

7. Garcia–Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines for High–Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 103 186–194. (doi:10.1159/000443172).
8. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, de Beco V, Aide N, Gutman F, Grangé J–D, Lotz J–P & Talbot J–N 2006 Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 47 1455–1462.
9. Kamp K, Damhuis RAM, Feelders RA & de Herder WW 2012 Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. *Endocrine–Related Cancer* 19 95–99. (doi:10.1530/ERC–11–0315).
10. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos–Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R & Ruszniewski P 2012 ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 95 74–87. (doi:10.1159/000335595).
11. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B & Modlin IM 2011 The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 40 111–134. (doi:10.1016/j.ecl.2010.12.001).
12. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape U–F, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 105 201–211. (doi:10.1159/000472254).

13. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME & Davar J 2008 Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *The American Journal of Cardiology* 102 938–942. (doi:10.1016/j.amjcard.2008.05.047).
14. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, Cuthbertson DJ, Dobson R, Grozinsky-Glasberg S, Steeds RP et al. 2017 Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *Journal of the American College of Cardiology* 69 1288–1304. (doi:10.1016/j.jacc.2016.12.030).

RESUME

Les cancers digestifs représentent un motif de consultation fréquent dans notre service d'où l'idée de réaliser un guide pratique pour la prise en charge de ces malades.

L'objectif de ce référentiel est de guider les stratégies thérapeutiques et de surveillance des patients présentant les cancers digestifs suivants : le cancer de l'oesophage, de l'estomac, des voies biliaires, du pancréas, de l'intestin grêle, le carcinome hépato-cellulaire et les néoplasies neuroendocrines.

Ce référentiel est issu d'une réflexion menée par les oncologues impliqués dans la prise en charge des patients traités pour cancers digestifs dans le service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès afin d'adapter les recommandations à notre contexte marocain.

Il s'agit d'un support servant à guider la prise en charge de ces tumeurs tout en précisant les indications et en se basant sur l'actualisation des recommandations contribuant ainsi à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients, sans oublier les situations impliquant impérativement une discussion au sein d'une RCP .