

CANCERS DIGESTIFS

Juin 2011

N° 12

La lettre – 02.60.80

Les 15 ans de l'APCD



A vos calepins

**La 15^{ème} réunion annuelle de l'APCD
aura lieu
les 16 et 17 septembre 2011
Hôtel Westminster
Le Touquet**

Avec la participation de

B.BUECHER (Paris), **F.R.PRUVOT** (Lille),
PH.ROUGIER (Paris), **TH YZET** (Amiens),
J.M.REGIMBEAU (Amiens)
J.R. DELPERO (Marseille), **P.HAMMEL** (Clichy)

EDITORIAL

L'APCD a déjà 15 ans... Notre association s'est fixée au cours de toutes ces années deux objectifs principaux : participer à la formation continue en cancérologie digestive et promouvoir la recherche clinique en Picardie en tentant d'être le relais régional de la Fédération Française de Cancérologie Digestive

Concernant la formation continue, la réunion d'automne de l'APCD est le moment fort de l'année. Cette réunion a pour objectif d'une part la mise à jour de nos connaissances sur des thèmes choisis en invitant des orateurs éminents et d'autre part de faciliter la rencontre des différents acteurs régionaux de la spécialité. Nous avons par ailleurs écrit et édité un référentiel régional pour la prise en charge des cancers digestifs.

L'arrivée du thésaurus national de la SNFGE, devenu le document officiel en cancérologie digestive, nous a conduit à recommander cette référence nationale faite par les plus grands experts.

Plus récemment, l'APCD a travaillé à la mise en place de la RCP régionale par visioconférence. Ce chantier se heurte à des problèmes de compatibilité de matériel de transmission des images. A l'essai actuellement entre le CHU d Amiens et le CH de Beauvais, nous espérons que tous les centres intéressés par cette réunion pourront bientôt nous rejoindre.

Le site de l'APCD : <http://www.apcd.info> sur lequel vous pouvez retrouver la lettre, va progressivement s'enrichir de présentations sur des sujets réactualisés ou des techniques nouvelles. L'expertise de chacun est la bienvenue et nous vous invitons à nous faire parvenir vos travaux (association.apcd@wanadoo.fr) afin que tous puissent profiter des compétences individuelles.

Concernant la recherche clinique, le bilan est moins enthousiasmant. En effet, malgré les efforts de chacun et une actualisation régulière des protocoles en cours dans la lettre de l'APCD, il semble que notre région reste très en retard dans le nombre d'inclusion de malades dans les essais cliniques. Cependant, d'autres initiatives ont vu le jour. L'étude régionale LNR Picardie, réalisée par un interne du CHU, est la première étude de recherche clinique réalisée sous l'égide de l'APCD et sera couronnée par un prix lors de notre prochaine réunion. D'autres études devraient être lancées et un appel à candidature sera envoyé prochainement.

A l'avenir nous devrions rejoindre ONCOPIC pour y représenter la cancérologie digestive. Le réseau pourra certainement nous aider à mener certaines actions étant donné son rôle de relais avec les instances centrales. Et au sein du réseau nous devrons continuer à assurer notre rôle de FMC et de développer les études régionales.

Ces quinze ans d'échanges et de travail ensemble ne pouvaient se clore sans être fêtés dignement et nous vous invitons pour une réunion d'automne extraordinaire au Touquet les 16 et 17 septembre

... à très bientôt et bonnes vacances.

**Jean Paul JOLY, CHU Amiens
et François MAUVAIS, CH Beauvais**

SOMMAIRE

Résultats de la prothèse colique dans le cadre du cancer du colon en occlusion

JM Régimbeau

Eude randomisée comparant chirurgie et radiofréquence dans le traitement de carcinome hépatocellulaires respectant les critères de Milan.

JM Régimbeau

Quoi de neuf dans la résection des cancers du pancréas : données du rapport de l'association française de chirurgie.

F. Mauvais

Rôle du gastroentérologue dans la prise en charge de la dénutrition en cancérologie (P. SENESSE)

JP Joly

Les protocoles en cours FFCD et PRODIGE

J. Butel

Résultats de la prothèse colique dans le cadre du cancer du colon en occlusion

L.H. Iversen, M Kratmann, M Boje and S Laurberg. *Br J Surg* 2011 ;98 :275-281.

Quatorze pourcent des cancers colorectaux sont diagnostiqués en urgence (occlusion, perforation, hémorragie) (1). La prothèse colique (PC) s'est développée comme une alternative à la colectomie en urgence dans la prise en charge des cancers du colon en occlusion. Alors que la faisabilité technique est bien documentée, les résultats à long terme ont été peu étudiés (2-4).

Le but de cette étude rétrospective sur 3 ans était d'évaluer en intention de traiter la mortalité à 30 jours et la survie globale à 3 ans après la séquence PC-chirurgie élective. Trente quatre patients ayant un cancer du colon en occlusion (colon gauche) sans signe de perforation, opérables (suitable for surgery) à visée curative (M0 au moment du bilan) étaient inclus. La PC était posée sous contrôle radiologique et endoscopique.

Le taux de succès technique était de 100% (n=34) et le taux de succès clinique était de (97%) 33/34 (1 non reprise du transit malgré PC). Une migration de PC a été observée (traitée avec succès par la repose d'une PC). Cinq (5/34, 12%) patients ont dû opérés en urgence pour une perforation tumorale (n=3, J0, 5, 18), ou diastatique (n=1), et pour échec clinique (n=1). Le taux de perforation et d'échec n'était pas lié à la localisation de la tumeur.

La durée moyenne entre la pose de la PC et la chirurgie élective était de 35 jours (6-100 jours), 27 patients sont sortis de l'hôpital dans l'intervalle des 2 interventions. Vingt-neuf patients ont eu une chirurgie élective (mortalité =0), 5 ont été opérés en urgence (mortalité n=1), à la fin de la prise en charge, 28 patients n'avaient pas de stomies. En intention de traiter, pour l'ensemble des 34 patients, le taux de survie a été de 85% à 2 ans et de 74% à 3 ans. Parmi les 30 patients chez qui à la fin de la prise en charge, l'ensemble de la maladie avait été réséquée, la survie globale était de 90% à 2 ans et de 77% à 3 ans.

Les auteurs de cette étude concluent que la PC n'altère pas les résultats carcinologiques, et que malgré les problèmes qu'elle entraîne à court terme (perforation) elle permet de transformer une chirurgie en urgence en une chirurgie élective.

Commentaires

1. Cette série illustre une nouvelle fois la faisabilité de la séquence PC/chirurgie élective. Mais aussi le risque de perforation (12%) et ses aspects cliniques (3/4 tumorale, 1/4 diastatique).

2. Cette série est l'une des seules rapportant les résultats carcinologiques à long terme de la séquence PC-chirurgie élective. Et il est nécessaire d'obtenir des données sur ce point.

3. Il s'agit d'une étude rétrospective, non comparative dans laquelle il manque des données sur des éléments pronostiques importants : prise en charge carcinologique post chirurgicale, stade T et N et taux de perforations tumorales en per opératoire.

Références :

1. *Br J Surg* 2008 ;95 :1012-1019
2. *Br J Surg* 2002 ;89 :1096-1102
3. *Am J Gastroenterol* 2004 ;99 :2051-2057
4. *Ann Surg* 2007 ;246 :24-30.

Jean Marc Régimbeau, CHU Amiens

Eude randomisée comparant chirurgie et radiofréquence dans le traitement de carcinome hépatocellulaires respectant les critères de Milan.

Jiwei Huang, MD, Lvnan Yan, MD, Zheyu Cheng, MD, Hong Wu, MD, Liang Du, PhD, Jinzhou Wang, Yinglong Xu, and Yong Zeng, MD. *Ann Surg* 2010;252:903-912

DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181efc656

230 patients ont été inclus dans cette étude randomisée analysée en intention de traiter qui comparait la chirurgie à la radiofréquence (RFA) chez des patients présentant un CHC répondant aux critères de Milan (moins de 3 nodules de 3 cm, ou 1 nodule le moins de 5 cm, sans thrombose porte). Le calcul d'effectif correspondait à une étude de supériorité avec un test unilatéral sur le critère principal survie globale à 5 ans (hypothèse survie globale à 5 ans de 60% dans le groupe chirurgie et de 40% dans le groupe RFA). Chez les patients sélectionnées, la stratégie thérapeutique était inconnue jusqu'à la veille de l'intervention (date de randomisation) ; ce qui explique le changement de groupe de 7 patients qui ont au total refusé la RFA : ces patients ont été analysés avec le groupe RFA (intention de traiter). La radiofréquence : 98% percutanée, 18% segments difficiles d'accès (VII, VIII), 21% de lésions multiples, protocole particulier avec TDM à J2 et nouvelle séance de RFA si persistance (16% des patients). La chirurgie : il s'agissait de résections anatomiques avec marquage peropératoire du territoire portal (technique optimale).

La survie globale à 5 ans était de 75% dans le groupe chirurgie et de 54% dans le groupe RFA (0,001). Ces résultats restaient vrais en analyse de sous groupe (cirrhose oui/non, lésion unique \leq 3 cm, 3 cm < lésion unique < 5 cm). De même la survie sans récurrence à 5 ans (28 et 51%) était supérieure dans le groupe chirurgie (p = 0,017). Le taux de récurrence à 5 ans était de 41% et de 63%, inférieur dans le groupe chirurgie (p = 0,024). La mortalité était nulle dans les 2 groupes, la durée d'hospitalisation et les complications significativement plus importantes dans le groupe chirurgie (15 jours vs 7 jours ; 28% vs 4%)

Commentaires : Il s'agit de la 4^{ème} étude randomisée (1-3) (et la 2^{ème} n'incluant que des patients avec critères de

Milan) et 2 méta-analyses ont été publiées sur le sujet en 2010 (4,5).

1. Une critique majeure pourrait être les critères diagnostiques choisis pour l'inclusion (un peu « maison ») responsable de l'inclusion de 3 patients n'ayant pas de CHC (2 hyperplasie nodulaire focale, et une ecchynococcose alvéolaire)

2. Le critère principal aurait pu être la survie sans récurrence chez ces patients souvent porteurs de cirrhose qui est un facteur majeur de mortalité. Il s'agissait cependant d'un critère secondaire de l'étude, significatif en faveur de la chirurgie.

3. Des lésions supplémentaires ont été découvertes en per opératoire chez 12% (15/122) des patients pouvant expliquer les résultats. Mais il faut signaler que cette donnée était la même vraisemblablement dans les autres études randomisées et que 2 de ces études sur les 4 sont en faveur de la RFA (en terme de survie globale).

4. Le protocole de RFA est particulier ce qui explique un nombre important de séances nécessaires au traitement des lésions (globalement plus de 2 séances /patient). Le nombre de lésions difficiles, dangereuses d'accès, multiples ou de taille > à 3 cm était important dans cette étude (donnant un avantage à l'approche chirurgicale).

5. Les groupes sont comparables selon les critères de Milan, mais il existe plus de petites lésions uniques < 3 cm dans le groupe chirurgie (45/89 50% vs 57/84 68%) (ce qui peut expliquer les résultats en faveur de la chirurgie et amener à minorer le succès de la RF).

Au total, malgré quelques critiques pour calmer l'enthousiasme chirurgical, nous sommes satisfaits du résultat de cette étude qui permet la reconnaissance pronostique de « l'atmosphère péri-tumorale » si spécifique du carcinome hépatocellulaire (nodules filles, thrombus vasculaires).

Références

1. *Ann Surg* 2005 ;242 :36-42
2. *Ann Surg* 2006 ;243 :321-8
3. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006;86:801-5
4. *World J Gastroenterol* 2010 ;16 :3450-6

Jean Marc Régimbeau, CHU Amiens

Quoi de neuf dans la résection des cancers du pancréas : données du rapport de l'association française de chirurgie.

L'enquête 2010 de l'association française de chirurgie a proposé un état des lieux concernant la résection des cancers du pancréas. Les données recueillies étaient rétrospectives de 2004 à 2008 et prospectives en 2009. 1670 dossiers ont été inclus et cette récolte a eu pour fruit un rapport de 382 pages dans lequel quelques résultats particulièrement intéressants ont été sélectionnés.

Concernant le bilan préopératoire, l'atteinte vasculaire par les différentes méthodes d'imagerie (98% de TDM, 59% d'écho-endoscopie, 28% d'IRM) reste difficile à prévoir avec une sensibilité pour prédire une résection veineuse de 52%.

Le drainage biliaire a été effectué chez 35% des malades, il s'agissait le plus souvent d'une prothèse plastique par voie rétrograde. Ces manœuvres n'ont influencées ni la

mortalité périopératoire, ni la morbidité de la résection ni la survie à long terme.

L'état nutritionnel préopératoire a été évalué : un amaigrissement supérieur à 5% était retrouvé chez 63% des malades et 17% de ces malades étaient renutris. La présence d'un amaigrissement ne modifiait ni la morbidité postopératoire, ni la survie à long terme alors que la renutrition était corrélée à une augmentation du taux de complication et une survie moins bonne (témoin probablement d'une maladie plus évoluée).

Concernant l'intervention chirurgicale, il s'agissait principalement de DPC (79%) et la mortalité postopératoire globale était de 3.3%. Ce chiffre souligne l'amélioration considérable de la prise en charge périopératoire des malades ces dernières années puisque le rapport de l'AFC de 1991 sur le même sujet faisait alors état d'un taux de mortalité de 9%. La morbidité reste très élevée en particulier en cas de DPC où les malades ont développé une ou plusieurs complications dans 54% des cas.

Une fistule pancréatique est survenue dans 14% des DPC et était en tête de liste des complications « chirurgicales ».

Bien que le pronostic des cancers du pancréas réséqués reste très médiocre, la survie médiane observée en 2010 est de 27 mois alors qu'elle était de 11 mois en 1991. La survie globale estimée à 3 ans est actuellement de 41%. Pour les malades ayant eu une DPC, l'analyse multivariée a mis en évidence sept facteurs de survie de bon pronostic: la taille de la tumeur ≤ 4 cm, un fort degré de différenciation tumorale, l'absence d'embolie vasculaire, un ratio N+/N <0.2, une résection veineuse < à 2 cm, une résection R0 et l'administration d'un traitement adjuvant.

En conclusion, ce rapport montre qu'au cours des deux dernières décennies, une diminution de la mortalité opératoire et une augmentation du taux de survie ont été possibles grâce à une meilleure sélection des malades liée en particulier à la performance des techniques d'imagerie, grâce à la réalisation de traitements adjuvants efficaces et peut-être aussi grâce à une amélioration de la qualité de l'exérèse chirurgicale permettant d'obtenir des résections R0 plus fréquentes. Le traitement néo-adjuvant n'a pas fait preuve encore de son efficacité...Espérons que ce soit la conclusion du rapport de 2030 !

Cancer du pancréas. Monographie de l'association française de chirurgie.112^{ème} congrès de chirurgie 2010. Collection Arnette

François Mauvais, CH Beauvais

Rôle du Gastroentérologue dans la prise en charge de la dénutrition en cancérologie (Pierre SENESSE)

Le rôle d'une unité transversale de nutrition est de favoriser :

- le dépistage et la prise en charge des troubles nutritionnels des patients hospitalisés.
- la formation du personnel
- la formation des patients
- les travaux de recherche clinique
- des procédures d'assurance qualité

L'évolution du poids reste un critère de dénutrition méconnu de 50% des oncologues.

Trois éléments importants sont pris en compte dans le dépistage de troubles nutritionnels : modification du poids, calcul de l'IMC, courbe de variation du poids.

Le dépistage de la dénutrition dans un centre spécialisé a permis de mettre en évidence :

| | Chirurgie % | Oncologie % | Soins Palliatifs % |
|----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Pas de dénutrition | 65,5 | 53,8 | 35,9 |
| Dénutrition modérée | 21,4 | 32,5 | 34,5 |
| Dénutrition sévère | 13 | 13,7 | 29,6 |

La prise en charge de la dénutrition doit être adaptée à la sévérité et à la pathologie. Il faut d'abord distinguer les simples conseils diététiques et la nécessité d'un complément nutritionnel oral, envisager l'immunonutrition en pré ou péri opératoire qui diminue de 50% la morbidité, et choisir entre l'alimentation entérale et parentérale.

| | entérale | parentérale |
|-----------------------------|-----------------|--------------------|
| | Simple | Complexe |
| Comparatif nutrition | Pas d'infection | Infections |
| | Autonomie | Pas d'autonomie |
| | Suivi simple | Suivi complexe |
| | Faible coût | Coût élevé |

La nutrition parentérale est à risque et coûteuse, avec infection fréquente du site implantable. Lorsqu'un

complément nutritionnel est nécessaire, il faut préférer la sonde gastrique plus facilement gérable à domicile avec une équipe relais de coordination :

- pour une durée < à 3 semaines
- sonde de calibre de 8 à 10 ch
- placée sous anesthésie locale

Lorsque la durée est plus longue, on préfère la gastrostomie percutanée avec ou sans gastropexie (risque de migration sur l'orifice cutané)

Quand doit-on utiliser la nutrition entérale ?

- en cas d'impossibilité d'une nutrition orale : obstruction buccale ou ORL
- grosse tumeur digestive non obstructive, cancer du pancréas évolué
- traitement par radiothérapie, chimiothérapie, ou radiochimiothérapie

Dans les cancers tête cou la mycose buccale de grade 3 est présente dans 27% de radiothérapie et 51,5% de radiochimiothérapie et peut justifier l'arrêt du traitement dans 60% des cas.

Conclusions :

- *évaluation nutritionnelle*
- *conseils diététiques +/- complément oral*
- *Si NA nécessaire, privilégier la nutrition entérale en adaptant la technique à la maladie*
- *rôle des gastro-entérologues et des diététiciens*

Jean Paul Joly, CHU Amiens

Directeur de publication :

Dr JP. JOLY CHU Amiens

Rédacteur en chef :

Dr F. MAUVAIS, CH Beauvais

Comité de rédaction

Dr S. BENFERHAT,

Dr K. JALALI, CHU Amiens,

Dr J. BUTEL, CH Abbeville,

Dr JP. JOLY, CHU Amiens,

Dr D. CHATELAIN, CHU Amiens

Dr JP. LATRIVE, CH Compiègne

Dr I. DADAMESSI, CH Saint Quentin

Dr D. MANAOUIL, Clinique Pauchet Amiens,

Dr Ph. DESCOMBES, Clinique d'Europe Amiens,

Pr JM. REGIMBEAU, CHU Amiens

Dr JF. FONTAINE, Polyclinique de Picardie Amiens,

Dr J. TEISSIER, Chantilly

Pr P. VERHAEGHE, CHU Amiens

Siège : CHU NORD

Service d'Hépatogastroentérologie - Place Victor Pauchet, 80054 Amiens Cedex 1

Tel : 03.22.66.82.00 - Fax : 03.22.66.82.16 E-mail : association.apcd@wanadoo.fr

Site : www.apcd.info



ESSAIS FFCD – PRODIGE EN COURS J. BUTEL – CH Abbeville

CHC

Prodige 11 (ANGH-FFCD 0803) : Phase III – CHC Child-Pugh A : Sorafenib-pravastatine versus sorafenib seul

Cancers colorectaux

Adjuvants

IDEA – PRODIGE – Phase III – Cancer du colon de stade III réséqués : FOLFOX 4 simplifié 3 mois versus 6 mois.

Prodige 13 – FFCD 0902 : Phase III. Surveillance post-opératoire des patients : Surveillance Standard vs renforcée associée +/- surveillance ACE.

Métastatique

FFCD 0604 – Phase II, Cancers colorectaux métastatiques génotype UGT1A1 7/7 : Folfiri + Bevacizumab en 1^{ère} ligne + G-CSF

Prodige 9 (FFCD 0802) – Phase II – Cancer colorectal métastatique : Folfiri + Bévacizumab suivi ou non par le maintien du Bévacizumab.

Cancer du Rectum

PETACC 6 / Phase III, cancers du rectum résécables : Capécitabine + radiothérapie vs capécitabine + oxaliplatine + radiothérapie puis chimiothérapie adjuvante par capécitabine ou Xelox.

Cancer du pancréas

Protige 8 (LAP 07) : Phase III – Pancréas localement évolué (non résécable non métastatique : R1 = Gemcitabine vs Gemcitabine + Erlotinib puis pour les tumeurs contrôlées. R2 = RTCT vs suivi d'Erlotinib vs Gemcitabine + Erlotinib vs Gemcitabine seule.

Voies biliaires

FFCD 9902 – Phase II-III – Voies biliaires non résécables, non métastatiques : RTCT vs CT Gemox.

PRODIGE 12 (ACCORD 18) : Phase III – Voies biliaires : Gemox vs surveillance après exérèse chirurgicale.

COHORTES

Cohorte NADEGE – Nationale ADE – carcinome intestin grêle : CT recommandé : FOLFOX 4 modifié

Cohorte tumeurs rares

Tumeurs endocrines

FFCD 0906 – Tumeurs endocrines métastatiques ou localement avancées : Evolution fonction rénale chez les patients traités par Streptozoxine



ESSAIS FFCD – PRODIGE A VENIR

Cancer colorectaux

ECKINOXE – Phase II – Cancer du côlon résecable : FOLFOX 4 avec ou sans Cetuximab vs avant chirurgie vs chirurgie d’emblée

Cancer colorectaux métastatiques

Sujets âgés – Phase II – Cancer colorectal métastatique – Patient de 75 ans et + : Chimiothérapie +/- Bévacizumab

Cancer de l’Anus

FFCD 0904 - Phase I-II – Carcinomes épidermoïdes de l’anus localisés. Radiochimiothérapie associée au Panitumab.

Cancer du cardia

FFCF 0901 - Phase II monobras, multicentrique : Evaluer l’efficacité et la tolérance d’une chimiothérapie péri opératoire par 5 FU – Cisplatine – Cetuximab.

La participation aux essais thérapeutiques fait partie intégrante des recommandations du plan Cancer.

Certains de ces essais ont été accessibles à notre pratique quotidienne et répondent parfaitement aux questions que nous nous posons dans nos RCP locales.

Par ailleurs, en cliquant sur la rubrique : « Cohortes de la FFCD » du site internet de la F.F.C.D, vous pourrez par vos observations contribuer à l’enregistrement des affections digestives peu fréquentes et des tumeurs digestives rares.

Siège : CHU NORD
Service d’Hépto-Gastroentérologie - Place Victor Pauchet, 80054 Amiens Cedex 1
Tel : 03.22.66.82.00 - Fax : 03.22.66.82.16 E-mail : association.apcd@wanadoo.fr Site : www.apcd.info