



# Que faire devant un cancer digestif en 2003 ?

## Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) Seconde partie

**PRATIQUE  
PROFESSIONNELLE**

CONSEIL scientifique de la ffcd

FFCD, Faculté de Médecine, 7 Bd Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon Cedex.

### TABLE DES MATIÈRES

**CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE (CHC)**

**CANCER DES VOIES BILIAIRES**

**CANCER DU PANCRÉAS**

**TUMEURS ENDOCRINES DIGESTIVES ET PANCRÉATIQUES**

**LYMPHOMES NON-HODGKINIENS PRIMITIFS DIGESTIFS**

**RENSEIGNEMENTS SUR LES ESSAIS**

**REMERCIEMENTS**

### CONTENTS

*What can be done for patients with cancer of the digestive tract in 2003? Guidelines of the Francophone Federation of Digestive Tract Cancerology — Part II*

Conseil Scientifique de la FFCD

(Gastroenterol Clin Biol 2003;27:43-58)

**HEPATOCELLULAR CANCER**

**BILIARY TRACT CANCER**

**ENDOCRINE DIGESTIVE AND PANCREATIC TUMORS**

**PRIMARY DIGESTIVE NON-HODGKINIAN LYMPHOMAS**

**INFORMATION ABOUT PROTOCOLS**

**ACKNOWLEDGEMENTS**

D'importants progrès dans le traitement des cancers digestifs ont été faits pas à pas au long des 15 dernières années et la même démarche se poursuit. Pour les valider, il faut réaliser des essais randomisés, incluant un nombre de patients d'autant plus grand que le bénéfice attendu d'un nouveau traitement est modéré (en moyenne 1 000 patients pour mettre en évidence une amélioration de 10 % de la survie à 5 ans).

Actuellement, moins de 3 % des patients participent à des essais cliniques, ce qui est dommageable à la fois pour la recherche et pour les patients. En effet un traitement, quel qu'il soit, est mieux appliqué et un patient mieux suivi dans un essai, probablement en raison de la rigueur qu'il demande au clinicien. C'est pourquoi dans cet aide-mémoire nous indiquons préférentiellement, dans chaque situation clinique, le ou les essais prospectifs ouverts à l'inclusion. Des acronymes complexes désignent les groupes de recherche clinique (significations et coordonnées regroupées à la fin de ce texte). Les autres recommandations sont tirées d'études randomisées publiées. Il ne faut pas se baser sur les résultats d'études de phase II pour traiter des malades en routine : elles sont réalisées sur des patients sélectionnés par des centres spécialisés (bon état général, extension tumorale limitée, absence d'insuffisance viscérale). Trop souvent les résultats ne portent que sur les malades dits « évaluables ». Ceci sélectionne dans le groupe étudié les malades les moins affaiblis ou dont l'évolution est la moins rapide. En pratique il ne faut considérer que les résultats donnés à partir des patients éligibles. L'inclusion préférentielle des patients dans des essais thérapeutiques ne doit pas conduire à oublier le premier principe de la médecine qui est d'abord de ne pas nuire et de répondre à la demande des patients et non aux désirs des médecins.

Les recommandations que nous donnons sont indicatives et doivent s'inscrire dans une démarche médicale globale. Elle doivent servir de base à la discussion au cas par cas en colloque pluridisciplinaire de concertation qui reste la base de la pratique de l'oncologie avec l'acquisition des connaissances théoriques.

Ce texte, volontairement simple, ne remplace pas des publications plus exhaustives telles que les standards, options, recommandations (S.O.R.) publiés par la FNCLCC ou le texte des Conférences de Consensus. Les protocoles thérapeutiques utilisables en routine sont donnés sous forme de résumé. Leur application à un patient suppose la lecture de la référence bibliographique qui précise les détails de prescription, la surveillance et les adaptations de dose. Ces recommandations de la FFCD, diffusées une première fois en 1994, déjà mises à jour en 1997, 1999 et 2001, sont datées, provisoires et régulièrement actualisées. La version 2003 prendra place sur le site INTERNET de la FFCD, sera diffusée à ses membres et aux lecteurs de Gastroentérologie Clinique et Biologique. Toutes les remarques seront les bienvenues. Conseil Scientifique de la FFCD.

## Carcinome hépatocellulaire (CHC)

### Bilan préthérapeutique

#### EVALUATION DU STATUT HÉPATIQUE

Les CHC se greffent habituellement sur une cirrhose, plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain.

— **Biologie** : ASAT, ALAT, GGT, phosphatases alcalines, bilirubinémie totale et conjuguée, albuminémie, TP, Facteur V, créatininémie.

#### — Bilan étiologique

- Evaluation de la consommation alcoolique ;
  - Viral : Antigène HBs, anticorps antiHBc et anti-VHC ;
  - Immunitaire : anticorps anti-nucléaires, anti-muscles lisses, anti-mitochondries et anti-REL ;
  - Métabolique : ferritinémie, fer sérique, saturation (alpha 1 anti-trypsin et céruloplasmine si âge inférieur à 35 ans).

— **Endoscopie haute** : recherche de signes d’hypertension portale.

— **Biopsie du foie non tumoral** : à discuter au cas par cas, indispensable lorsque le diagnostic de cirrhose n’est pas évident selon les critères cliniques, biologiques, morphologiques et endoscopiques habituels.

— **Score de Child-Pugh** de la cirrhose (ascite, encéphalopathie, TP, albuminémie et bilirubinémie).

#### BILAN D’EXTENSION

Son but est de préciser la taille et le siège de la (ou des) tumeur(s), son caractère unique ou multiple, l’existence d’une capsule, la morphologie du foie non tumoral, l’existence de signes d’hypertension portale, d’une atteinte du système veineux sus-hépatique ou portal, des voies biliaires, et de rechercher des adénopathies du pédicule hépatique.

#### — Alpha-fœtoprotéine.

— **Echo avec Doppler couleur** : recherche d’une thrombose du tronc porte ou des veines sus-hépatiques.

— **IRM ou scanner hélicoïdal hépatique** (avec phase artérielle précoce et phase portale).

#### — Radiographie pulmonaire.

— **Scanner thoracique** si chirurgie hépatique envisagée.

— **Scintigraphie osseuse** si point d’appel clinique.

— **Scanner cérébral** si point d’appel clinique.

#### Diagnostic anatomopathologique

• Examen histologique à l’aiguille fine, dirigée sous échographie ou scanner.

• Il a été récemment défini, notamment par la Conférence de Barcelone 2000-EASL, des critères non invasifs du diagnostic de CHC, des études récentes ayant confirmé la valeur du diagnostic probabiliste [1, 2, 3] :

• Cirrhose prouvée + alpha-fœtoprotéine > 400 µg/L + image tumorale évocatrice (c’est-à-dire hypervascularisée en phase artérielle) : le diagnostic de CHC est certain ; l’examen histologique est inutile.

• Cirrhose prouvée + image tumorale évocatrice de plus de 2 cm mise en évidence par au moins deux méthodes d’imagerie concordantes (Echo-Doppler, scanner hélicoïdal, IRM, éventuellement angiographie) : le diagnostic de CHC est quasi-certain.

Tirés à part : Docteur Jean-Louis LEGOUX, Service d’Hépatogastroentérologie, Hôpital Haut Lévêque, 5, av de Magellan, 33604 Pessac. Tél : 05 57 65 64 38. Fax : 05 57 65 64 45. E-mail : jean-louis.legoux@chu-bordeaux.fr

• la présence de facteurs de risque de CHC (âge > 55 ans, sexe masculin, origine alcoolique ou virale ou caractère évolué de la cirrhose) et éventuellement l’évolution à court terme de la taille du nodule sont également des arguments en faveur du diagnostic de CHC.

• Si une transplantation est envisagée, discuter la biopsie avec le centre de transplantation.

### Cancers épidémiologiquement associés

Cancers liés à l’intoxication alcoolo-tabagique éventuelle, en particulier si transplantation envisagée.

### Syndromes familiaux

— Dépistage familial si hépatite chronique B sous-jacente, à discuter si hépatite C ;

— Dépistage familial si maladie métabolique génétique (hémochromatose génétique).

### Bilan d’opérabilité

— Evaluation du statut hépatique (cf §1) ;

— Examen respiratoire (EFR, gazométrie) surtout si Lipiocis envisagé ;

— Examen cardiaque (ECG, échographie) ;

— Bilan pré-transplantation hépatique le cas échéant.

### Classifications pronostiques

#### CLASSIFICATION D’OKUDA

Taille tumorale ≥50 % du parenchyme hépatique, ascite clinique, albuminémie < 30 g/L, bilirubinémie > 50 µmol/L donnent chacun un point.

Stade I =	0 point
Stade II =	1 ou 2 points
Stade III =	3 points

#### CLASSIFICATION DU GRETCH [4]

(Groupe d’Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire)

Score	0	1	2	3
Index de Karnofsky (%)			≥ 80	< 80
(≥ 80 % : autonomie complète)				
Bilirubinémie (µmol/L)	< 50			≥ 50
Phosphatases alcalines	< 2 N		≥ 2 N	
Alpha-fœtoprotéine (µg/L)	< 35		≥ 35	
Thrombose portale (Doppler)	non	oui		

Groupe A : score 0 — Groupe B : score 1 à 5 — Groupe C : score 6 à 11

**CLASSIFICATION DU CLIP [5]**

(Cancer of the Liver Italian Program)

Variables		Score
Classe de Child-Pugh	A	0
	B	1
	C	2
Morphologie tumorale	Uninodulaire et extension ≤ 50 %	0
	Multinodulaire et extension ≤ 50 %	1
Diffuse ou extension	> 50 %	2
Alpha-foetoprotéine (µg/L)	< 400	0
	≥ 400	1
Thrombose portale (échographie)	Non	0
	Oui	1

SCORE TOTAL (0 à 6)

**Surveillance****APRÈS TRANSPLANTATION**

Surveillance en accord avec l'équipe de transplantation.

**APRÈS RÉSECTION**

- clinique + biologie (tests hépatiques et alpha-foetoprotéine) + échographie hépatique tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois.
- examen de référence pré-opératoire (IRM ou scanner hépatique) à 6 et 12 mois puis tous les 6 ans.
- radiographie pulmonaire tous les 6 mois.
- scintigraphie osseuse et scanner cérébral seulement si point d'appel clinique.

**APRÈS ALCOOLISATION OU RADIOFRÉQUENCE**

- Scanner ou IRM (avec injection de contraste) 3 et 6 mois plus tard, puis tous les 6 mois.
- Le reste de la surveillance est le même qu'après résection.

**DÉPISTAGE D'AUTRES CANCERS**

Cancers liés à l'intoxication alcoolo-tabagique éventuelle.

**Traitement**

Aucune étude prospective randomisée n'a démontré la place respective de la résection, de la transplantation, de l'alcoolisation percutanée (ou des méthodes apparentées comme la radiofréquence) dans le traitement du CHC ; le niveau de preuve scientifique de l'intérêt de ces traitements est faible : le plus de malades possible doivent être inclus dans les essais thérapeutiques.

Il est constaté une augmentation de l'incidence du CHC dans les pays occidentaux, probablement du fait de l'augmentation d'incidence de la cirrhose due au virus de l'hépatite C et de l'amélioration de la prise en charge des malades atteints de cirrhose [6]. Dans la grande majorité des cas, une cirrhose est associée au CHC ; la tumeur est longtemps asymptomatique.

Il est important, pour l'évaluation du pronostic et le choix du traitement, de distinguer les facteurs pronostiques liés à la tumeur de ceux liés à l'évolution de la cirrhose. Il est recommandé

d'utiliser la classification de Child-Pugh pour évaluer la gravité de la cirrhose. Pour évaluer la gravité du CHC, la classification d'Okuda a été la plus utilisée. De nouvelles classifications, ayant sélectionné les critères à l'aide d'études multifactorielles, ont été récemment proposées, avec l'avantage sur la classification d'Okuda de mieux isoler les malades de bon pronostic. Il s'agit de la classification française du GRETCH [4] et de la classification italienne du CLIP, validée par plusieurs études rétrospectives et par une étude prospective [5] ; elle sera utilisée dans les nouveaux essais.

Un traitement à visée curative, chirurgical ou par destruction percutanée, est discuté en cas de tumeur unique mesurant moins de 5 cm de diamètre ou en cas de tumeurs multiples s'il y a au plus 3 nodules ne dépassant pas 3 cm. Lorsque le foie non tumoral n'est pas atteint de cirrhose, les indications de résection chirurgicales sont plus larges.

La transplantation peut être curative et traite aussi la cirrhose sous-jacente, mais les contre-indications sont fréquentes (âge, état physiologique). La pénurie de greffons et les mauvais résultats en cas de tumeur volumineuse doivent limiter les indications aux rares « petites tumeurs » [7]. La biopsie percutanée reste controversée en raison du risque d'essaimage tumoral, en particulier lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé [8].

La résection, qui pourrait allonger la survie en cas de tumeur localisée, (bénéfice non prouvé par une étude prospective en cas de cirrhose) doit toujours être discutée si la fonction hépatique le permet ou si le foie est sain. Lorsque la résection et la transplantation sont comparées en « intention de traiter », il n'y a pas de différence de durée de survie 2 ans après l'intervention [9]. La résection, lorsqu'elle est possible, peut être un traitement d'attente de la transplantation [10].

La destruction percutanée par alcoolisation est une alternative à la chirurgie [11, 12] ; c'est une méthode simple et habituellement bien tolérée qui a l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral ; son intérêt n'a pas été établi par des essais phase III, mais lors d'études rétrospectives, la durée de survie était identique avec les deux méthodes. Elle peut être impossible pour certaines localisations. D'autres méthodes localisées, notamment la radiofréquence, sont en cours d'évaluation.

La CEL a un effet anti-tumoral ; il n'a pas été constaté de gain de survie dans 3 essais phase III publiés de 1990 à 1998 [13, 14, 15] mais deux essais phase III récents ont constaté une prolongation de survie chez les malades traités [16, 17]. C'est une méthode assez lourde, grevée d'effets secondaires liés principalement à l'aggravation de la cirrhose, probablement en raison de l'ischémie du parenchyme non tumoral. Des essais non randomisés suggèrent qu'une CEL techniquement différente (gros fragments de Spongel et épirubicine) pourrait avoir de meilleurs résultats [18]. Un essai randomisé d'embolisation seule vs traitement symptomatique a confirmé l'effet anti-tumoral de la méthode, mais n'a pas montré d'augmentation significative de la survie [19].

Des études randomisées sont en faveur de l'efficacité de l'injection intra-artérielle de lipiodol radioactif (radiothérapie in situ par Lipiocis) en cas de thrombose portale [20] ou après résection [21] ; cette technique n'est réalisable que dans des services spécialisés car elle nécessite une hospitalisation dans une chambre plombée.

Les chimiothérapies systémiques sont toxiques [22, 23] et n'ont pas prouvé leur efficacité lors d'études phase III. Des études phase II ont constaté des taux de réponse de 20 à 30 %. Leur prescription doit se faire seulement dans le cadre d'essais (projets FFCD).

Le tamoxifène est inefficace. On dispose de 8 essais randomisés ; 3 essais ayant inclus un faible nombre de malades étaient

positifs [24, 25, 26] ; 5 essais (dont 3 ayant inclus respectivement 120, 420 [essai FFCD-ANGH 94 03] et 496 malades) étaient négatifs [27, 28, 29, 30, 31].

Les anti-androgènes sont inefficaces [26, 32, 33].

Une étude randomisée ayant inclus seulement 58 malades a suggéré que l'administration d'octréotide (500 µg/j SC) augmenterait la durée médiane de survie de 9 mois [34]. Un nouvel essai randomisé compare Octréotide retard et traitement symptomatique (essai CHOC FFCD - ANGH 2001-01).

D'autres essais préliminaires portant sur un petit nombre de malades ont suggéré l'efficacité du mégestrol [35] et de la pravastatine [36], mais ils demandent confirmation. L'efficacité des dérivés de la vitamine D est en cours d'évaluation.

## Recommandations

### CHC SUR CIRRHOSE

CHC résécable - alcoolisable (1 nodule < 5 cm ou moins de 4 nodules < 3 cm).

En fonction de l'âge, de la fonction hépatique et de la localisation tumorale :

- Child-Pugh A : transplantation ou résection ou destruction percutanée ;
- Child-Pugh B ou C : transplantation à discuter, sinon destruction percutanée ou exceptionnellement résection.

CHC non transplantable, non résécable, non alcoolisable

#### Essai

**FFCD - ANGH 2001-01 (« CHOC ») : octréotide vs placebo.**

#### Recommandations hors essai

#### **Child Pugh A ou B ; tronc porte perméable**

Traitement symptomatique ou, dans certains cas, CEL : bonne fonction hépatique, tumeur hypervasculaire bien limitée [35].

#### **Child Pugh A ou B ; thrombose portale**

Traitement symptomatique ou radiothérapie *in situ* (Lipicis) si la technique est disponible localement.

#### **Child Pugh C**

Traitement symptomatique

CHC non transplantable, non résécable, non alcoolisable, non chimioembolisable, métastatique ou récidivant

#### Essai

FFCD — ANGH 2001-01 (« CHOC ») : octréotide vs placebo

#### Recommandation hors essai

Traitement symptomatique

### CHC SUR FOIE NON CIRRHOTIQUE

L'examen histologique du foie non tumoral est indispensable pour distinguer les CHC sur foie sain de ceux sur foie atteint d'hépatopathie chronique non cirrhotique ; d'autre part, en raison de l'absence de cirrhose, il existe beaucoup plus de diagnostics différentiels pour la tumeur, qu'il est donc indispensable aussi de biopsier.

Le traitement de référence est la résection, dont les indications sont plus larges que lorsqu'il existe une cirrhose. En cas de contre-indication, la discussion des autres méthodes thérapeutiques se fait selon les mêmes critères que lorsqu'il existe une

cirrhose. Enfin, en cas de fibrose évoluée (F3), une indication de transplantation peut éventuellement être discutée.

Enfin, les malades peuvent être inclus dans le protocole CHOC FFCD ANGH 2001-01.

## Cancers des voies biliaires (Cholangiocarcinomes)

### Bilan préthérapeutique

#### BILAN D'EXTENSION

— **Echo-doppler** couleur du foie : localisation et extension loco-régionale de la tumeur, recherche d'une thrombose du système porte et d'adénopathies.

— **Radiographie pulmonaire**

— **Cholangio-IRM**

— Scanner hépato-biliaire hélicoïdal si cholangio-IRM non disponible.

— **Cathétérisme biliaire rétrograde ou percutané :**

• pour le bilan d'extension pré-opératoire si la cholangio-IRM est insuffisante. Un drain naso-biliaire ou per-cutané sera placé pour éviter une infection pré-opératoire, ou une prothèse pour une courte durée.

• à visée thérapeutique si cholangiocarcinome non opérable : pose d'une prothèse plutôt que d'un drain.

— **Scanner thoracique** si chirurgie d'exérèse envisagée.

— **Scintigraphie osseuse** : seulement si point d'appel ou chirurgie d'exérèse envisagée.

— **Scanner cérébral** : seulement si point d'appel.

#### BILAN D'OPÉRABILITÉ

Bilan pré-anesthésie incluant systématiquement :

— Evaluation du statut hépatique : transaminases, GGT, phosphatases alcalines, bilirubine, albuminémie, TP, facteur V

— Etat nutritionnel (% d'amaigrissement, protidémie, albuminémie)

#### BILAN COMPLÉMENTAIRE SELON CHIMIOTHÉRAPIE ENVISAGÉE

— ECG et consultation éventuelle de cardiologie pour 5FU et hyperhydratation du cisplatine

— Examen neurologique (neuropathie périphérique ?) et créatininémie pour cisplatine

### CLASSIFICATION

#### Classification des cholangiocarcinomes

- cholangiocarcinome extrahépatique distal (jusqu'au cystique)
- cholangiocarcinome périhilaire
- cholangiocarcinome intrahépatique (en amont des canaux D et G)

### Classification de Bismuth des cholangiocarcinomes péri-hilaires (tumeurs de Klatskin)

<b>type I</b> : tumeur du canal hépatique commun n'envahissant pas la bifurcation hilaire
<b>type II</b> : tumeur envahissant la bifurcation hilaire
<b>type III</b> : tumeur envahissant la bifurcation hilaire et la première bifurcation du canal hépatique droit (type IIIa) ou du canal hépatique gauche (type IIIb)
<b>type IV</b> : tumeur multicentrique ou envahissant les bifurcations des canaux hépatiques droit et gauche

### Classification TNM (UICC 1997) des cancers des voies biliaires

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis : intra-épithéliale ou chorion</li> <li>• T1a : sous-muqueuse</li> <li>• T1b : musculuse</li> <li>• T2 : graisse péri-biliaire</li> <li>• T3 : organe de voisinage</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• N0 : pas de métastase ganglionnaire</li> <li>• Nx : ganglions non évalués ou moins de 3 ganglions examinés</li> <li>• N1 : ganglions métastatiques régionaux : cystiques, péricholédociens et/ou hilaires hépatiques</li> <li>• N2 : ganglions métastatiques à distance</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• M0 : pas de métastase</li> <li>• M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires)</li> </ul>

L'examen d'au moins 3 ganglions est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

### Classification TNM (UICC 1997) des cancers de l'ampoule de Vater

(cf chap suivant)

## Surveillance

### APRÈS TRAITEMENT CURATIF

- Clinique + échographie hépatique tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ;
- Scanner abdominal en fonction de l'échographie ;
- Radiographie pulmonaire annuelle ;
- Scintigraphie osseuse et scanner cérébral si point d'appel clinique.

### APRÈS TRAITEMENT PALLIATIF

#### Après drainage par endoprothèse

- Clinique + biologie (tests hépatiques) toutes les 6-8 semaines ;
- Echographie en cas de cholestase ;
- Changement d'endoprothèse en cas d'infection ou d'ictère par dilatation des voies biliaires et non par envahissement tumoral intra-hépatique (échographie) ;
- Radiographie pulmonaire, scintigraphie osseuse ou scanner cérébral si point d'appel clinique.

#### Après radio-chimiothérapie

Evaluation selon le protocole employé : échographie, TDM ou bili-IRM tous les 2 mois.

## Traitement

Les cholangiocarcinomes extra-hépatiques surviennent souvent chez des malades âgés à l'état général altéré, chez qui la tolérance des traitements envisagés peut être problématique.

L'exérèse étant la seule chance de guérison, une laparotomie sera toujours discutée chez les patients opérables. Les résultats de la transplantation dans les cancers du hile sont décevants.

L'augmentation de la survie après RT, CT ou RT-CT n'est pas démontrée mais les résultats d'études récentes sont encourageants [37, 38, 39]. Quelques séries limitées et sélectionnées suggèrent une efficacité de l'association 5FU-cisplatine. Les résultats prometteurs de l'association LV5FU2-cisplatine [40] doivent être confirmés par des essais randomisés. La combinaison de ces associations avec la radiothérapie est testée dans un essai thérapeutique (FFCD 9902). Elle ne peut être proposée que dans ce cadre.

## OPÉRABLE ET RÉSÉCABLE

### Recommandations hors essai

Chirurgie seule

## NON RÉSÉCABLE ET/OU INOPÉRABLE

### Essais

- FFCD-SFRO 9902 : drainage seul vs drainage + RT-CT avec ou sans curiethérapie endobiliaire selon les centres investigateurs. Age < 75 ans et bon état général (OMS ≤ 1) ;
- FFCD-SFRO 9903 : si âge > 75 ans et/ou état général altéré (OMS > 1) : rainage seul vs drainage + radiothérapie externe (30 Gy/10 f) ;
- FOLFUGEM 2-D99-3 (Phase II, GERCOR) : acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 1 g/m<sup>2</sup> sur 24h, gemcitabine 800-1500 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/m<sup>2</sup>/mn). Age < 75 ans.

### Recommandations hors essai

Drainage (chirurgical, endoscopique ou transhépatique) puis traitement à discuter en fonction de l'âge et de l'état général.

## MÉTASTATIQUE

### Essai

- Futur EORTC 40002 : 5FU-acide folinique hebdomadaire vs 5FU-acide folinique-oxaliplatine ;
- FOLFUGEM 2-D99-3 (Phase II, GERCOR) : acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 1 g/m<sup>2</sup> sur 24h, gemcitabine 800-1500 mg/m<sup>2</sup> (10 mg/m<sup>2</sup>/mn). Age < 75 ans.

### Recommandations hors essai

Fonction de l'âge et de l'état général :

- Si âgé ou état général altéré : abstention ;
- Si jeune et bon état général : CT par FLv, FU-CDDP, LV5FU2-Cisplatine.

## CHOLANGIOMYOCARCINOME INTRA-HÉPATIQUE NON RÉSÉCABLE

### Essai

Futur EORTC 40002 : 5FU-acide folinique hebdomadaire vs 5FU-acide folinique-oxaliplatine.

### Recommandations hors essai

Fonction de l'âge et de l'état général :

- Si âgé ou état général altéré : abstention ;
- Si jeune et bon état général : CT par FLv ou FU-CDDP.

#### FLv

5FU 500 mg/m<sup>2</sup>/j en bolus IV puis 40 min après : acide folinique 60 mg/m<sup>2</sup>/j en bolus IV à J1 et J2 tous les 14 jours (Glimelius et al. [37]).

**FU-CDDP**

5FU 800 mg/m<sup>2</sup>/j (1000 mg/m<sup>2</sup>/j à cure 2 si tox < 3) en perfusion continue de J1 à J5 ; CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 h à J2 tous les 28 j (Ducreux et al. [39]).

**LV-5FU2-CDDP**

Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 60 min dans 250 mL de sérum physiologique au J1 du LV5FU2.  
 Puis acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide L-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 mL de sérum glucosé 5 %.  
 Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 mL de G 5 %.  
 Puis 5FU 1 200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 h dans G 5 % : infuseur portable (QSP 220 mL, 5 mL/h (réf. LV5)), pompe ou pousse seringue portable.  
 A J2, clamber l'infuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique en 2h et le 5FU bolus comme à J1.  
 Traitement reproduit tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) (Taïeb J [40]).

## Adénocarcinome du pancréas et de l'ampoule de Vater

### Bilan préthérapeutique

#### BILAN D'EXTENSION

- Echographie abdominale ;
- Scanner spiralé pancréatique et hépatique, ou cholangio-Wirsungo-IRM ;
- Radiographie pulmonaire.

Ce bilan sera complété, lorsque la lésion paraît résécable et si le patient est opérable, par :

- une échographie doppler couleur des vaisseaux mésentériques et du tronc coeliaque si le scanner n'était pas spiralé ;
- une échoendoscopie ;
- un scanner spiralé thoracique.

En plus de l'étude lésionnelle, sera précisée une éventuelle dilatation du canal de Wirsung d'amont, situation chirurgicalement favorable.

#### Options

- Reconstruction vasculaire par scanographie ;
- Angio-IRM ;
- Une laparoscopie exploratrice sera pratiquée s'il existe un doute clinique ou morphologique sur l'existence d'une carcinose péritonéale.

#### Diagnostic anatomo-pathologique

— Si la tumeur paraît résécable et si le patient est opérable, la biopsie pré-opératoire n'est pas indiquée. Si elle est nécessaire (traitement néo-adjuvant), la preuve histologique de malignité sera fournie par ponction sous échoendoscopie ou sous laparoscopie plutôt que par voie transpariétale, bien que le risque de dissémination péritonéale induit par cette dernière [41] ne soit pas établi (étude rétrospective non randomisée, publiée sous forme d'abstract) ;

— Si la lésion n'est pas résécable du fait un envahissement loco-régional ou de métastases à distance, on réalisera une biopsie de la tumeur la plus facilement accessible : biopsie hépatique à l'aiguille fine sous contrôle échographique ou scanographique en cas de métastase hépatique, biopsie pancréatique sous contrôle scanographique ou écho-endoscopique selon les possibilités locales. Ce geste potentiellement très douloureux est à réaliser au mieux sous anesthésie générale.

### BILAN D'OPÉRABILITÉ

Orienté par les antécédents, l'examen clinique et la consultation d'anesthésie :

- Etat nutritionnel (% d'amaigrissement, protidémie, albuminémie) ;
- Examen respiratoire (EFR, gazométrie) ;
- Examen cardiaque (ECG, échographie) ;
- Etude de la coagulation.

Les patients ictériques devront avoir de principe une vitaminothérapie K parentérale (vitamine K : 20 mg en perfusion IV en 1 heure dans 125 ml de sérum glucosé 5 %, ou IM si TP > 50.

### BILAN COMPLÉMENTAIRE SELON CHIMIOTHÉRAPIE ENVISAGÉE

- ECG et consultation de cardiologie éventuelle pour 5FU et hyperhydratation du cisplatine
- Examen neurologique (neuropathie périphérique ?) et créatininémie pour cisplatine

### CLASSIFICATION

#### Classification TNM (UICC 1997) des cancers du pancréas

- Tis : *in situ*
  - T1 : limitée au pancréas ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
  - T2 : limitée au pancréas > 2 cm dans sa plus grande dimension
  - T3 : étendue à l'un des organes suivants : duodénum, canal biliaire, tissu péri-pancréatique
  - T4 : étendue à l'un des organes suivants : estomac, rate, côlon, gros vaisseaux adjacents
- 
- N0 : pas de métastase ganglionnaire
  - Nx : ganglions non évalués ou moins de 10 ganglions examinés
  - N1 : 1 seul ganglion métastatique régional
  - N2 : plus d'un ganglion métastatique régional
- 
- M0 : pas de métastase
  - M1 : métastases à distance

L'examen d'au moins 10 ganglions est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

Stade I	T1 T2	N0	M0
Stade II	T3	N0	M0
Stade III	T1-3	N1	M0
Stade IV	T1-3	N0-1	M1

### Classification TNM (UICC 1997) des cancers de l'ampoule de Vater

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis : intra-épithéliale ou chorian</li> <li>• T1 : limitée à l'ampoule ne dépassant pas le sphincter d'Oddi</li> <li>• T2 : extension à la paroi duodénale</li> <li>• T3 : extension au pancréas <math>\leq</math> 2 cm</li> <li>• T4 : extension au pancréas <math>&gt;</math> 2 cm ou à d'autres organes de voisinage</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• N0 : pas de métastase ganglionnaire</li> <li>• Nx : ganglions non évalués ou moins de 10 ganglions examinés</li> <li>• N1 : ganglions métastatiques régionaux : cystiques, péricholédociens et/ou hilaires hépatiques</li> <li>• N2 : ganglions métastatiques à distance</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• M0 : pas de métastases</li> <li>• M1 : métastases à distance (dont ganglions de la queue du pancréas et/ou spléniques)</li> </ul>

L'examen d'au moins 10 ganglions est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

## Surveillance

### APRÈS RÉSECTION À VISÉE CURATIVE

- **Examen clinique** tous les 3 mois ;
- **Les examens paracliniques** sont demandés :
  - en fonction des symptômes (radio du thorax, échographie et/ou scanner abdominal),
  - ou selon les protocoles des essais thérapeutiques.
- En l'absence de bénéfice démontré, le dosage répété du CA 19-9 sérique ne peut être recommandé en routine. Cependant, en cas de découverte d'une récurrence localisée, une radio-chimiothérapie pourrait être proposée, protocole FFCD 2000/01, ainsi qu'une chimiothérapie en cas de récurrence métastatique.

### AU COURS DU TRAITEMENT PALLIATIF

- **Les examens paracliniques** ne seront demandés, si traitement hors protocole :
  - qu'en fonction des symptômes (radio du thorax, échographie et/ou scanner abdominal)
  - ou selon les protocoles dans les essais thérapeutiques
  - ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement par RT et/ou CT.
- **Après drainage biliaire par endoprothèse** :
  - Clinique + biologie (tests hépatiques) toutes les 6-8 semaines.
  - Echographie en cas de cholestase.
  - Changement d'endoprothèse en cas d'infection ou d'ictère avec dilatation des voies biliaires mais pas en cas d'invasion tumorale intra-hépatique (échographie).
- **En cas de suspicion de sténose duodénale** : TOGD, endoscopie haute.

## Traitement

En cas de suspicion de tumeur maligne chez un malade opérable, une résection d'emblée doit être proposée. Cependant, en cas de forme atypique (sujet jeune, absence de douleurs ou d'altération de l'état général, marqueurs tumoraux normaux...), une biopsie pré-opératoire peut être discutée pour éliminer une pancréatite pseudo-tumorale. Une preuve histologique est également nécessaire avant chimiothérapie ou radiothérapie palliative ; elle doit être obtenue par ponction du site tumoral le plus accessible (métastases hépatiques ou tumeur primitive).

La pose d'une prothèse biliaire ne doit être proposée que si l'option d'un traitement chirurgical a été récusée en comité multidisciplinaire. En cas d'urgence (angiocholite, prurit), le drainage endoscopique ou radiologique doit être fait avant de poursuivre le bilan de résecabilité.

Les essais en faveur d'une RT-CT néo-adjuvante [42] ou adjuvante [43] méritent confirmation avant de recommander ce traitement. L'analyse d'un grand essai EORTC ne montre pas de bénéfice significatif d'une RT-CT adjuvante [44]. Un grand essai récemment publié par l'ESPAC a inclus 530 patients traités dans un plan factoriel par chirurgie seule, chirurgie suivie de chimiothérapie, chirurgie suivie de radiothérapie ou de chimio-radiothérapie [45]. La radiothérapie ne semblait pas avoir d'effet bénéfique et était plutôt toxique, tandis que la chimiothérapie adjuvante seule (5FU et acide folinique), semblait apporter un petit bénéfice. Les conditions de randomisation dans cet essai (plan factoriel ou deux autres modalités, choisies au départ par chaque centre) évoquent la méthodologie d'une méta-analyse plus que d'un essai contrôlé classique. Cette étude ne permet pas de rejeter la radiothérapie post-opératoire comme inefficace mais n'incite pas à la proposer hors essai thérapeutique. La récente méta-analyse des 4 derniers essais randomisés, publiée pour l'instant sous forme d'abstract [46], ne montre pas d'efficacité de la radiothérapie ou de la radio-chimiothérapie post-opératoire, et retrouve les données de l'essai ESPAC avec un bénéfice du FUFOL « Mayo Clinic » post-opératoire pendant 6 mois (réduction du risque de récurrence de 35 %,  $p < 0.001$ ). Un essai de confirmation est en cours par le même groupe coopératif (FUFOL adjuvant vs gemcitabine vs chirurgie seule).

Des études ont montré que la RT-CT dans les tumeurs localement avancées [47, 48, 49] et la CT en cas de métastases [37, 50] pouvaient augmenter la qualité et la durée de survie par rapport au traitement palliatif. L'effet de la radio-chimiothérapie reste cependant discutable et l'essai FFCD-SFRO 2000-01 évalue l'intérêt de ce traitement vs la chimiothérapie seule.

La CT par 5FU [51] ou 5FU-acide folinique (Flv) [37] reste la référence pour certains malgré sa faible efficacité. Elle augmente significativement la survie et le confort des patients métastatiques par rapport au traitement symptomatique.

La gemcitabine (Gemzar®) a obtenu l'AMM en Europe pour le cancer du pancréas métastatique. Dans un essai randomisé, elle était supérieure au 5FU seul en terme de survie et d'amélioration de la qualité de vie [52].

Les résultats prometteurs de l'association FU-CDDP (FU 5j-CDDP [53], FUFOL-CDDP [54], ECP [55], LV5FU2-CDDP [56]), doivent être confirmés par des essais multicentriques de phase III. L'essai de phase III de la FNCLCC incluant plus de 200 malades montre une tendance en faveur du FU-CDDP [57]. L'association gemcitabine-cisplatine n'a pas pour l'instant montré d'amélioration de survie globale versus la gemcitabine seule, malgré l'inclusion de 107 patients dans une étude de phase II continuée en phase III [58]. Une étude de phase III de la FFCD va comparer la gemcitabine avec ou sans cisplatine au LV5FU2 avec ou sans cisplatine.

Excepté l'association gemcitabine-oxaliplatine, aucune combinaison étudiée en phase II par les différents groupes, y compris avec de nouveaux médicaments comme les taxanes [59] n'emporte la conviction pour être étudiée en phase III (efficacité médiocre ou toxicité importante).

Sur le plan thérapeutique, les cancers de la région vaticienne peuvent être assimilés aux cancers du pancréas mais leur pronostic est meilleur.

## RÉSÉCABLE NON MÉTASTATIQUE

### Essais

- AURC-ESPAC 03 : chirurgie seule vs FUFOL (x 6) post-opératoire vs gemcitabine post-opératoire ;
- Projet SFRO-GERCOR (phase II) : chimiothérapie selon le schéma GEMOX, puis radio-chimiothérapie comportant de la gemcitabine ;
- Projet FFCD-EORTC (phase II-III) 40013-22012 : chirurgie seule versus gemcitabine puis radio-chimiothérapie comportant de la gemcitabine (cancers de la tête du pancréas seulement).

### Recommandation hors essai

Chirurgie seule.

## NON RÉSÉCABLE, NON MÉTASTATIQUE

### Essai

- FFCD-SFRO 2000-01 (phase III) : gemcitabine seule vs RT-CT (5FU-cisplatine-RT) suivie de gemcitabine ;
- GERCOR : GEMOX (phase III) : gemcitabine-oxaliplatine versus gemcitabine seule. Essai s'adressant aussi aux tumeurs métastatiques.

### Recommandations hors essai

Traitement palliatif local si ictère (drainage chirurgical, endoscopique ou transhépatique) puis :

- si opérable : RT-CT (FU ou cisplatine ou FU-cisplatine) possible puis réévaluer les possibilités chirurgicales en cas de réponse (« second look ») ;
- si inopérable : traitement symptomatique ou CT (gemcitabine) à discuter. Si douleurs pancréatiques non contrôlées par les traitements antalgiques usuels, RT à visée antalgique ou alcoolisation coeliaque.

## MÉTASTATIQUE

### Essais

- Projet FFCD phase III : gemcitabine avec ou sans cisplatine versus LV5FU2 avec ou sans cisplatine ;
- GERCOR : GEMOX (phase III) : gemcitabine-oxaliplatine versus gemcitabine seule. Essai s'adressant aussi aux tumeurs localement avancées.

### Recommandations hors essai

Traitement palliatif local si ictère (drainage chirurgical, endoscopique ou transhépatique) puis :

- Si mauvais état général : traitement symptomatique ;
- Si bon état général : discuter CT par gemcitabine (Gemzar®) ou Flv ou FU-CDDP ou LV5FU2-cisplatine ;
- Si douleurs pancréatiques non contrôlées, RT à visée antalgique.

#### Gemcitabine

Gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes dans 250 mL de sérum physiologique à J1 toutes les semaines, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 (Burris et al. [52]).

#### Flv

5FU 500 mg/m<sup>2</sup>/j en bolus IV à J1 et J2 puis 40 min après : acide folinique 60 mg/m<sup>2</sup>/j en bolus IV à J1 et J2 tous les 14 jours (Glimelius et al. [37]).

#### FU-cisplatine

5FU 800 mg/m<sup>2</sup>/j (1000 mg/m<sup>2</sup>/j à cure 2 si toxicité < 3) en perfusion continue de J1 à J5 ; cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 h à J2 tous les 28 j (Rougier et al. [53]).

#### LV-5FU2-cisplatine

Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 60 min dans 250 mL de sérum physiologique au J1 du LV5FU2.  
Puis, acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 mL de sérum glucosé 5 %.  
Rincer puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 mL de G 5 %.  
Puis, 5FU 1 200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 h dans G 5 % : infuseur portable (QSP 220 mL, 5 mL/h (réf. LV5), pompe ou pousse-seringue portable.  
A J2, clamber l'infuseur de H24 à H26 pour passer l'acide folinique en 2h et le 5FU bolus comme à J1.  
Traitement reproduit tous les 14 jours avec évaluation après 4 cures (2 mois) (Taïeb et al. [56]).

## Tumeurs endocrines digestives et pancréatiques

### Bilan préthérapeutique

#### BILAN D'EXTENSION

##### Tumeurs appendiculaires et rectales < 1 cm

Pas de bilan complémentaire si l'exérèse est complète

##### Autres situations

##### — Bilan morphologique initial :

- Scanner abdomino-pelvien ;
- Octreoscan ;
- Echoendoscopie si l'organe est accessible (dans le cadre d'un protocole du GENEM en cas de NEM 1) ;
- Radiographie pulmonaire.

##### — Bilan morphologique complémentaire :

- Imagerie complémentaire sur les foyers de fixation à l'Octreoscan ;
- Gastroscopie avec biopsies fundiques et examen attentif du duodénum si suspicion de syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) ;
- En cas de métastases hépatiques : biopsie systématique des métastases (degré de différenciation), rechercher des métastases osseuses (Octreoscan, scintigraphie osseuse si Octreoscan négatif) ;
- En cas de métastases hépatiques paraissant résécables : IRM hépatique et scanner thoracique.

##### — Bilan biologique :

- Dans toutes les localisations : chromogranine A sérique
- Tumeurs duodéno-pancréatiques :
    - Bilan de NEM 1 : cf infra ;
    - Gastrine, insuline, peptide C, glycémie, glucagon, VIP, somatostatine, sérotonine, 5HIAA, thyrocalcitonine ;
    - Si suspicion de SZE : test à la sécrétine, après 5 jours d'arrêt des IPP ou 2 jours d'arrêt des anti-H2 (ATTENTION au risque de décompensation du SZE lors de l'arrêt des antisécrétoires) ;
    - Si suspicion d'insulinome : épreuve de jeûne (par les endocrinologues).
  - Tumeurs endocrines digestives (dites carcinoïdes) :
    - 5HIAA urinaires x 3 jours, sérotoninémie ;
    - Calcémie (pas d'autre bilan de NEM 1) ;
    - Echographie cardiaque en cas de syndrome carcinoïde.



- Tumeurs endocrines fundiques :
  - Rechercher une gastrite atrophique fundique type Biermer ou un SZE avec NEM 1 (tubages, gastrinémie, nouvelle endoscopie avec biopsies gastriques...)

### SYNDROMES FAMILIAUX

En cas de suspicion de NEM1 (SZE, tumeurs duodéno-pancréatiques multiples, histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie, ...) :

- Bilan de NEM 1 systématique (en liaison avec un endocrinologue) : recherche d'hyperparathyroïdie, d'adénome hypophysaire, d'hyperplasie ou de tumeur surrénalienne, de tumeur endocrine bronchique ou thymique ;
- Analyse génétique après consentement éclairé.

### BILAN D'OPÉRABILITÉ

- En fonction de la consultation pré-anesthésique ;
- Contrôle optimal de l'hypersécrétion hormonale avant et pendant la chirurgie.

### BILAN COMPLÉMENTAIRE SELON LA CHIMIOTHÉRAPIE ENVISAGÉE

- Cardiaque (adriamycine, 5FU) ;
- Rénal (streptozotocine) : insuffisance rénale, protéinurie des 24 heures ;
- Recherche de thrombose porte (chimioembolisation).

### Surveillance

#### SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

- La chromogranine A sérique doit faire partie du bilan systématique de surveillance ;
- Le peptide initialement élevé (ou les 5HIAA en cas de « carcinoïde » sécrétant) sera également dosé ;
- La fréquence de cette surveillance dépendra de la pathologie. Son efficacité sur la survie n'a pas fait l'objet d'études contrôlées.

#### MÉTASTASES HÉPATIQUES

- Après résection, refaire Octreoscan dans les 3 mois si l'examen était initialement positif ;
- Imagerie (IRM hépatique si possible, sinon scanner) et marqueurs biologiques anormaux tous les 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois ou en fonction du protocole thérapeutique ;
- Scintigraphie osseuse et Octreoscan en cas de signes d'appel cliniques ;
- Echographie cardiaque tous les 6 mois en cas de syndrome carcinoïde.

#### EN L'ABSENCE DE MÉTASTASES HÉPATIQUES

- **Après chirurgie à visée curative** : refaire dans les 3 mois un Octreoscan s'il était positif initialement ;
- **L'échographie** est l'examen de base du dépistage des métastases hépatiques. Ses performances sont néanmoins plus faibles que celles du scanner, (fait en même temps le bilan abdominal), et surtout que celles de l'IRM et de l'Octreoscan ;
- **Les métastases à distance survenant très tardivement, le malade doit être informé** :
  - De la nécessité d'un suivi à vie dans les situations à risque (grosses tumeurs, métastases ganglionnaires, tumeurs laissées en place) ;
  - Du suivi inutile, dans les situations sans risque de métastase ou de récurrence locale.

#### Surveillance en fonction de la localisation et de la taille des lésions

- Tumeurs rectales < 1 cm, n'atteignant pas la musculature, réséquées en totalité => pas de suivi ;
- Tumeurs appendiculaires sans métastase ganglionnaire < 2 cm => pas de suivi ;
- Tumeurs fundiques < 1 cm, n'atteignant pas la musculature, dans le cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE => suivi endoscopique annuel avec destruction endoscopique des tumeurs + dosage gastrinémie ;
- Tumeurs fundiques plus avancées => suivi annuel avec endoscopie et imagerie hépatique et abdominale ;
- Tumeurs du grêle => suivi clinique annuel avec échographie hépatique (pas de dosage systématique des 5 HIAA) ;
- Tumeurs duodéno-pancréatiques :
  - *Sporadiques* : suivi annuel clinique + marqueurs biologiques initialement pathologiques + imagerie hépatique en fonction du risque de métastases hépatiques (faible : échographie ; élevé : IRM). En cas de SZE : tubage et gastroscopie annuels pour s'assurer du bon contrôle de l'hypersécrétion acide ;
  - *NEM 1* : Suivi idem + suivi endocrinologique annuel + suivi échoendoscopique en fonction du contexte familial, de la taille des tumeurs et de l'évolutivité.
- Autres situations => Suivi clinique annuel + échographie hépatique + suivi local en fonction de l'organe.

### Traitement

Le traitement des symptômes des tumeurs sécrétantes est prioritaire : IPP dans le gastrinome, diazoxide dans l'insulinome, analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide) en cas de syndrome carcinoïde, de diarrhée par VIPome ou de glucagonome symptomatique, interféron en cas de syndrome carcinoïde.

Après résection de la tumeur primitive, une chirurgie des métastases hépatiques doit être envisagée en l'absence de métastase extra-hépatique non résécable, si l'imagerie suggère que plus de 80 % de la masse peut être réséquée (visée curative ou de cytoréduction) [60, 61]. La transplantation peut être discutée en cas de métastases hépatiques isolées de carcinoïde échappant aux traitements médicaux chez les sujets jeunes [62, 63].

Trois entités qui ont des chimiosensibilités différentes sont à séparer : tumeur endocrine (TE) du tube digestif avec syndrome carcinoïde, tumeur endocrine du pancréas, non fonctionnelle ou fonctionnelle (gastrinome, insulinome, glucagonome, vipome, somatostatinome) et tumeurs peu différenciées.

En l'absence de large série homogène prospective randomisée, l'efficacité et la chronologie des différents traitements non chirurgicaux restent controversées.

- La chimio-embolisation est contre-indiquée en cas de cholestase, de prothèse biliaire ou d'antécédent d'anastomose bilio-digestive [64, 65]. Les embolisations ou les ischémies répétées transitoires d'une heure, par matériel placé autour de l'artère hépatique lors d'une laparotomie (lac ou occluser) sont des alternatives [66, 67] dont l'efficacité pourrait être majorée par l'adjonction d'une CT systémique [68].

- La chimiothérapie systémique est plus active dans les TE du pancréas différenciées (adriamycine-streptozotocine [69]) et indifférenciées (CDDP-étoposide [70]) que dans les carcinoïdes (5FU-streptozotocine [71]).

- Les régressions sont exceptionnelles (5 %) mais les stabilisations possibles sous analogue de somatostatine [72-75] ou interféron [75-78]. Les résultats de l'association interféron-5FU continu [79] ou interféron-octréotide [80] sont prometteurs en phase II mais dans une étude randomisée publiée sous forme d'abstract [75], l'association lanréotide-interféron n'a pas sem-

blé supérieure au lanréotide seul avec 50 % de stabilisation dans les deux bras mais davantage d'effets secondaires en cas d'association. Les analogues de la somatostatine n'ont pas d'AMM dans le traitement anti-tumoral des tumeurs endocrines.

### CARCINOÏDES INTESTINAUX MÉTASTATIQUES

#### Essai

FFCD-FNCLCC 9710 (métas évolutives) : CT (5FU-streptozotocine) vs interféron.

#### Recommandations hors essais

Toujours discuter la résection de la tumeur primitive et des métastases (visée curative ou cytoréductive de plus de 80 % de la masse tumorale).

— Si résection complète : pas de traitement complémentaire ;

— Si non résécable, non progressive et non symptomatique : surveillance ;

— Si non résécable et progressive et/ou symptomatique (malgré un traitement symptomatique) :

• Métastases seulement hépatiques : chimio-embolisation (adriamycine ou streptozotocine) :

• Si efficace : rediscuter exérèse ;

• Si échappement ou en cas de contre-indication à l'embolisation : discuter une CT (5FU-streptozotocine) ou l'interféron ou une transplantation ;

• Métastases hépatiques et extra-hépatiques : CT (5FU-streptozotocine) ou interféron ou ischémie hépatique transitoire (par occluteur ou embolisation) + CT alternée [68] :

• Si échappement : discuter interféron.

**En cas de réponse au traitement médical, rediscuter en réunion multi-disciplinaire la possibilité d'une résection chirurgicale secondaire.**

Une amélioration des symptômes peut être obtenue par la somatostatine et ses analogues, qui n'ont pas d'effet anti-tumoral reconnu.

#### 5FU-streptozotocine

5FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 2 h dans 250 mL de G 5 % ; streptozotocine 500 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 2 h dans 250 mL de G 5 % (en Y du 5FU) de J1 à J5 tous les 42 j (6 semaines) (Moertel et al. [71]).

#### Interféron

Interféron alpha, 3 millions d'unités en SC trois fois par semaine (Oberg et al. [76]).

### TE DIFFÉRENCIÉES DUODÉNO-PANCRÉATIQUES MÉTASTATIQUES

#### Essais

Projet FFCD (phase II) : CT (FOLFIRI).

#### Recommandations hors essais

Résection de la tumeur pancréatique si isolée ou si métastases associées résécables (visée curative ou de cytoréduction de 80 % au moins). L'exérèse des tumeurs primitives n'est pas recommandée en cas de néoplasie endocrinienne multiple de type I sauf si évolutives ou de grande taille.

— Si résection complète : pas de traitement complémentaire ;

— Si non résécable, non progressive et non symptomatique : surveillance ;

— Si non résécable et progressive et/ou symptomatique (malgré un traitement symptomatique) :

• Métastases seulement hépatiques :

CT (adriamycine-streptozotocine ou 5FU-streptozotocine en cas de contre-indication à l'adriamycine) ;

Ou chimioembolisation (adriamycine ou streptozotocine) en l'absence de DPC ou de prothèse biliaire (qui augmentent les risques septiques) :

• Si efficace : rediscuter exérèse ;

• Si échappement : discuter interféron ou dacarbazine ou transplantation.

• Si non seulement hépatiques : CT (adria-streptozotocine) ou embolisation + CT alternée ;

• Si échappement : discuter Interféron ou dacarbazine.

**En cas de réponse au traitement médical, rediscuter en réunion multi-disciplinaire la possibilité d'une résection chirurgicale secondaire.**

#### Adriamycine-streptozotocine

Adriamycine = Doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup>/j en IV stricte lente à J1 et J2 ; streptozotocine 500 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 1 h dans 250 mL de G 5 % de J1 à J5, tous les 42 jours (6 semaines) (Moertel et al. [69]).

#### Dacarbazine

Dacarbazine 250 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 30 min dans 100 mL de G 5 % de J1 à J5 tous les 28 jours (Altimari et al. [81]).

### TE INDIFFÉRENCIÉES

#### Essai

Projet FFCD (phase II) : irinotécan - cisplatine.

#### Recommandation hors essais

CT (cisplatine-étoposide) sans indication de la chirurgie.

#### Cisplatine-étoposide

Etoposide 120 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 1 h dans 250 mL G 5 % de J1 à J3 ;

Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 h dans 250 mL sérum physiologique à J2 tous les 28 jours (Moertel et al. [70]).

Ou Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 2 h dans 250 mL de G 5 % de J1 à J3 ;

Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 h dans 250 mL de sérum physiologique à J1 tous les 21 jours (Mitry et al. [82]).

## Lymphomes digestifs du MALT

### Bilan préthérapeutique

#### BILAN D'EXTENSION

##### Bilan clinique

— Etat général ;

— Aires ganglionnaires, foie, rate ;

— Examen ORL.

##### Bilan endoscopique

— **Endoscopie digestive haute** avec biopsies systématiques étagées (corps, antrum, duodénum) même en l'absence de lésion macroscopique ;



— **Iléo-coloscopie** totale avec biopsies systématiques même en l'absence de lésion macroscopique (iléon + étagées du côlon) ;

— **Transit du grêle** par entéroclyse, et entéroscopie avec biopsies en cas de doute sur une anomalie radiologique. Option : entéro-scanner ;

— **Echo-endoscopie** digestive pour les localisations oesophagiennes, gastriques ou rectales.

**Protocole de prélèvements pour lymphomes gastriques : utilisation du formol comme milieu de fixation.** Dix prélèvements au moins sur la lésion, autres prélèvements à distance. Prélèvements de la lésion et à distance en congélation pour techniques de biologie moléculaire (études protocolaires). Pour les lymphomes gastriques, recherche d'*Helicobacter pylori* en histologie (antrum et fundus), par test à l'uréase et par culture (avec antibiogramme) si possible.

#### Bilan biologique

— NFS, plaquettes, CRP, fibrinogène, Groupe sanguin, RAI ;

— ALAT, ASAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale ;

— Electrophorèse et immuno-électrophorèse des protéines sanguines, dosage pondéral des immunoglobulines ;

— LDH totales et taux sérique de bêta-2-microglobuline ;

— Ionogramme sanguin, créatininémie, uricémie, calcémie, phosphorémie ;

— Sérologies VIH, VHB, VHC (après accord du patient) ;

— Sérologie Hp et éventuellement test respiratoire (pour lymphomes gastriques).

#### Autres explorations

— **Radiographie pulmonaire** de face et de profil ;

— **Scanner thoraco-abdomino-pelvien** ;

— **Scanner du cavum**, (fibroscopie et biopsies en cas de doute) ;

— **Biopsie ostéo-médullaire** ;

— **Etude du LCR** (à l'état frais pour cyto-centrifugation) pour les lymphomes de haute malignité disséminés.

**En pratique, les examens suivants pourront être effectués dans le même temps sous AG :**

Endoscopie et echo-endoscopie digestive haute, iléo-coloscopie et biopsie ostéo-médullaire.

**En cas de laparotomie** (parfois nécessaire pour l'affirmation ou la confirmation du diagnostic en cas de localisation grêlique), devront être précisés :

— Les caractères de la tumeur et son extension loco-régionale (schéma) ;

— L'existence ou non d'autres localisations digestives (examen du grêle) ;

— L'existence d'une splénomégalie ;

— L'existence d'une hépatomégalie : biopsies hépatiques dirigées en fonction des lésions macroscopiques et biopsie chirurgicale et à l'aiguille de principe ;

— Inventaire des chaînes ganglionnaires abdominales en précisant le siège des ganglions pathologiques avec biopsies de principe sur les groupes satellites de la lésion, pédiculaires proximaux et distaux. Si ces derniers sont macroscopiquement pathologiques, des prélèvements ganglionnaires en aval seront systématiques ;

— **Un site central implantable** sera posé si une chimiothérapie est indiquée.

#### MALADIES ASSOCIÉES

Maladie cœliaque, immunodépression (VIH), maladie auto-immune.

#### BILAN D'OPÉRABILITÉ

Selon geste chirurgical prévu et consultation d'anesthésie.

#### BILAN COMPLÉMENTAIRE SELON CHIMIOTHÉRAPIE ENVISAGÉE

ECG, consultation éventuelle de cardiologie, échographie si adriamycine.

#### CLASSIFICATIONS

OMS 2001

— Siège,

— Extension : classification d'Ann Arbor ;

— Diagnostic anatomo-pathologique :

• Nature B ou T.

• Degré de malignité : Isaacson et OMS 2001.

#### Surveillance

##### EVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

Pour les lymphomes gastriques localisés de faible degré de malignité Hp +

4-8 semaines après la fin du traitement d'éradication : gastroscopie + biopsies (protocole cf. biopsies initiales) pour vérifier l'éradication d'Hp et l'absence d'évolutivité du lymphome, + test respiratoire éventuel.

Si non éradication d'Hp : nouveau traitement de 14 jours (en fonction de l'antibiogramme) ;

A 6 mois : gastroscopie + biopsies (même protocole) et échoendoscopie

• **Si non éradication d'Hp** : nouveau traitement de 14 jours (en fonction de l'antibiogramme)

• **Si éradication d'Hp** :

**Si progression ou persistance de lésions endoscopiques et de lymphome à l'histologie** : surveillance en fonction du traitement ;

**Si régression des lésions endoscopiques mais persistance d'un infiltrat lymphomateux** et/ou d'une monotypie en immunohistochimie : contrôle 4 mois plus tard ;

**Si disparition endoscopique et histologique** : surveillance tous les 6 mois par gastroscopie avec biopsies et échoendoscopie pendant 2 ans, puis tous les ans pendant 8 ans.

*Pour les lymphomes gastriques localisés de faible degré de malignité HP — ou non gastriques* : 3 mois après chirurgie, RT ou CT, bilan cf. ci-dessous 2

*Pour les lymphomes digestifs de haut degré de malignité*

Bilan cf. ci-dessous 2

— **Bilan précoce, intermédiaire, aux 2/3 de la CT (exemple J45 pour MACOP-B)** : car si non efficace : traitement de rattrapage.

— **A la fin de la chimiothérapie.**

#### SURVEILLANCE ULTÉRIEURE

Les bilans de surveillance se feront ensuite : **tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.**

*Description du bilan*

— Examen clinique

— NFS, plaquettes, VS, LDH, bêta-2-microglobuline, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, GGT, électrophorèse des protéines sanguines

— Contrôle de toutes les investigations morphologiques initialement pathologiques avec au minimum :

• Scanner thoraco-abdomino-pelvien.

- Examen endoscopique ou radiologique (grêle) du segment digestif atteint. La surveillance endoscopique gastrique est motivée par la recherche d'une récidive du lymphome et de l'apparition d'un adénocarcinome associé.
- Echoendoscopie éventuellement.

## TRAITEMENT

Une concertation multidisciplinaire entre gastro-entérologue, hématologue, radiothérapeute, anatomopathologiste et chirurgien est nécessaire.

La place des traitements loco-régionaux et de la chimiothérapie est conditionnée par le degré de malignité histologique et le stade clinique du lymphome. Les formes disséminées relèvent généralement d'une chimiothérapie (CT). En cas de complication (perforation ou hémorragie), la nécessité de la chirurgie ne se discute pas.

## LYMPHOMES DE FAIBLE DEGRÉ DE MALIGNITÉ

La plupart des lymphomes du MALT de faible malignité sont gastriques et localisés. Certaines formes de faible degré de malignité histologique localisées régressent après éradication de *Helicobacter pylori*, mais on ne connaît pas encore leur devenir à long terme (suivi protocolaire recommandé) [83, 84]. En l'absence de régression, ces lymphomes gastriques de faible malignité peuvent guérir après exérèse chirurgicale [85], voire radiothérapie [86]. Parfois, une CT est proposée [87].

### Lymphomes gastriques

#### Essais

GELD 95-FFCD-9001 : éradication de *H. pylori* et études de cytogénétique et de biologie moléculaire parallèles au suivi clinique. Puis :

- si réponse complète : surveillance ;
- si persistance après 9 à 12 mois : gastrectomie ou radiothérapie (35 Gy).

Une étude randomisée européenne est en cours d'élaboration pour évaluer la radiothérapie.

*Recommandations hors essais après échec du traitement anti-H.pylori : on a le choix entre :*

- Gastrectomie généralement totale surtout si masse tumorale gastrique importante [85] ;
- Radiothérapie : 30 Gy en fractionnement classique : 5 fois 1,8 Gy/semaine. Enregistrement prospectif FFCD-GELD ;
- CT orale : cyclophosphamide (100 mg/j) ou chlorambucil (6 mg/j) (Hammel et coll. [87]).

#### Remerciements

##### Rédacteurs principaux

**Foie :** J.C. Barbare, V. Boige, K. Boudjéma, G. Pelletier, J.F. Seitz, J. C. Trinchet.

**Voies biliaires :** M. Ducreux, P. Maingon.

**Pancréas :** M. Ducreux, B. Chauffert, P. Hammel, J.L. Legoux, F. Mornex.

**Tumeurs endocrines :** G. Cadiot, P. Hammel, E. Mitry.

**Lymphomes :** A. Ruskoné-Fourmestreaux, O. Bouché.

**Bilans et surveillance :** Réseau Champardennais d'Oncologie Digestive (RESCOD).

**Ont participé aux corrections :** L. Bedenne, J.-F. Bosset, J. Butel, T. Conroy, M. Ducreux, J. Faivre, J.-L. Jouve, J.-L. Legoux, P. Michel, D. Pillon, D. Smith, N. Stremisdoerfer, M. Ychou.

**Coordonnateur :** J.-L. Legoux

- si rémission complète : poursuite pendant 6 mois après rémission
- si réponse partielle : durée totale maximale de 24 mois.

### Lymphomes intestinaux

#### Recommandations hors essais

La diversité des formes anatomo-cliniques et la rareté de chacune nécessite une concertation étroite entre cliniciens et anatomopathologistes :

- Lymphomes intestinaux B : le GELD (coordonnateur : Dr A. Ruskoné-Fourmestreaux) les répertorie (observatoire) ;
- Lymphomes T : ils sont colligés par l'observatoire des lymphomes T du Groupe d'Etude et de Recherche sur la Maladie Cœliaque ou GERM C (coordonnateur Pr C. Cellier).

## LYMPHOMES DE HAUT DEGRÉ DE MALIGNITÉ

La chimiothérapie est plutôt réservée aux formes de haute malignité histologique chimiosensibles [88, 89]. Elle peut être proposée seule ou précédée d'une réduction tumorale chirurgicale [85, 90-92]. Cette dernière stratégie a donné d'excellents résultats, mais elle doit être comparée à la chimiothérapie seule dans le cadre d'études randomisées multicentriques (projet inter-groupe européen FFCD).

#### Recommandations hors essai

- Si localisé extirpable : au choix des équipes, chirurgie + CT post-opératoire (CHOP), ou CT seule, ou CT + radiothérapie ;
- Si inextirpable ou disséminé : au choix des équipes :
  - CT seule : CHOP, éventuellement associé au rifuximab (anti-CD20) évalué dans les lymphomes ganglionnaires ;
  - CT + RT sur masse résiduelle.

## POLYPOSE LYMPHOMATEUSE DIGESTIVE

#### Essais

GELD-FFCD 9001 : CHOP, avec introduction éventuelle de cytarabine (Aracytine®) puis intensification selon réponse et âge : irradiation corporelle totale, cyclophosphamide haute dose, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou CT per os. Des discussions sont en cours avec les hématologues pour modification de la chimiothérapie initiale pour tous les lymphomes du manteau digestifs et ganglionnaires.

#### Recommandations hors essai

CT d'induction puis intensification sous couvert d'autogreffe ou CT per os en fonction de l'âge. (Ruskoné-Fourmestreaux et coll. [93]).

**Renseignements sur les essais****ANGH = Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux**

Contact : Dr E.-A. Pariente, Service d'Hépatogastroentérologie, CHR, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau Université Cedex.

Tél : 05 59 92 49 11. Fax : 05 59 72 67 21. Alex.pariente@wanadoo.fr

**AURC = Association Universitaire de Recherche en Chirurgie**

Contact : Président : Pr B MILLAT, Hôpital Saint Eloi, Service de Chirurgie A, 34295 Montpellier Cedex 5. Tél : 04 67 33 71 06. Fax : 04 67 33 74 24. b-millat@chu-montpellier.fr

Secrétaire Général : Pr F LACAINÉ, Hôpital Tenon, Service de Chirurgie, 4 rue de la Chine, 75020 Paris. Tél : 01 56 01 70 21. Fax : 01 56 01 70 81. francois.lacaine@ten.ap-hop-paris.fr

**CFED = Club Français d'Échoendoscopie Digestive**

Contact : Dr Th. Helbert, 27, Bd d'Athènes 13001 Marseille.

Tél : 04 91 90 77 70. Fax : 04 91 56 66 90.

**EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer**

Contact : Pr B. Nordlinger et Pr Ph. Rougier, Hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne Cedex.

Tél : 01 49 09 53 25. Fax : 01 49 09 53 29. philippe.rougier@apr.ap-hop-paris.fr

**FFCD = Fédération Francophone de Cancérologie Digestive**

Faculté de Médecine, 7, boulevard Jeanne-d'Arc, BP 87900-21079 Dijon Cedex

lbedenne@u-bourgogne.fr

Contact : Dr J.-L. Legoux : Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, 5, av de Magellan, 33604 Pessac

Tél : 05 56 55 64 38. Fax : 05 56 55 64 45. jean-louis.legoux@chu-bordeaux.fr

**GTD-FNCLCC = Groupe tumeurs digestives de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer**

Contact : Dr M. Ducreux, Institut Gustave Roussy, rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif Cedex.

Tél : 01 42 11 43 68. Fax : 01 42 11 52 28. ducreux@igr.fr

**GELA = Groupe d'Étude du Lymphome de l'Adulte**

Contact : Pr Delchier, Service de Gastro-entérologie. CHU Henri-Mondor, 51, boulevard de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex.

Tél : 01 49 81 21 71.

**GELD = Groupe d'Étude des Lymphomes Digestifs**

Contact : Dr A. Ruskoné-Fourmestreaux, Service de Médecine Interne et d'Hépatogastroentérologie, CHU-Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 75181 Paris Cedex 04.

Tél : 01 42 34 87 53. Fax : 01 42 34 82 47. agnes.fourmestreaux@htd.ap-hop-paris.fr

**GERCOR = Groupe d'Étude et de Recherche en Oncologie-Radiothérapie**

Contact : Pr A. de Gramont, 54, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12.

Tél : 01 43 07 84 84. Fax : 01 43 07 84 85. gercor@club-internet.fr

**GRESZE = Groupe d'Étude du Syndrome de Zollinger-Ellison**

Pr M. Mignon, CHU Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris Cedex 18.

Tél : 01 40 25 72 01. Fax : 01 40 25 05 93.

**MRC = Medical Research Council**

Dr J. Bancewicz, Department of Surgery, Hope Hospital, Eccles Road, GB-Salford M6 8 HD.

Tél : 44 161 787 45 58. Fax : 44 161 787 59 92.

**SFRO = Société Française de Radiothérapie Oncologique**

Contact : Pr F. Mornex, Service Oncologie-Radiothérapie, CHU Lyon-Sud, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite Cedex.

Tél : 04 78 86 57 75. Fax : 04 78 86 57 74.

**RÉFÉRENCES**

- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs A et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001;35:421-30.
- Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234:206-9.
- Ganne-Carrié N, Mohand D, N'Kontchou G, Grando-Lemaire V, Trinchet JC. Diagnostic et traitement du carcinome hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:73-77.
- Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Abou Rached A, Beaugrand M, Chastang C for the Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999;31:133-141.
- The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31:840-5.
- Trinchet JC, Beaugrand M. Augmentation de l'incidence du carcinome hépatocellulaire dans les pays occidentaux. Quelles raisons et quelles conséquences ? *Gastroentérol Clin Biol* 1999;23:1286-88.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
- Chapoutot C, Perney P, Fabre D, Taourel P, Bruel JM, Larrey D, et al. Essai sur le trajet de ponction échoguidée de carcinomes hépatocellulaires. Etude de 150 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:652-6.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J, Fore E, for the Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1334-40.
- Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-82.
- Castells A, Bruix J, Bru C, Fuster J, Vilana R, Navasa M, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a cohort study comparing surgical resection and percutaneous ethanol injection. *Hepatology* 1993;18:1121-6.

12. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995;22: 522-6.
13. Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derby DS, Rougier P, et al. Randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181-4.
14. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Luboinski M, Hagege H, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *Groupe CHC. J Hepatol* 1998;29:129-34.
15. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *N Engl J Med* 1995;332:1256-61.
16. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte JJ, et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
17. Lo CM, Ngam H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-71.
17. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, Boudjema K, Bader R, Weiss AM, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994;74:16-24.
18. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MDC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578-83.
19. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Duvauferrier F, Bourguet P, Behkechi D, et al. Randomized controlled trial for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: intra-arterial iodine-131-iodized oil versus medical support. *J Nucl Med* 1994;35:1782-7.
20. Lau WY, Leung TWT, Ho SKW, et al. Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797-801.
21. Lai CL, Wu PC, Chan GCB, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;62:479-83.
22. Boige V, Ducreux M, Rougier P. Cancers primitifs du foie : traitement médical du carcinome hépatocellulaire. In : Rougier P, Ducreux M, Seitz JF, eds. Place de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique des cancers digestifs. Paris : John Libbey Eurotext, 2001:169-86.
23. Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso TA, Enriquez J, Guarnier C, Balanzo J, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1994;20:702-6.
24. Elba S, Giannuzzi V, Misciagna G, Manghisi OG. Randomized controlled trial of tamoxifen versus placebo in inoperable hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:66-8.
25. Manesis EK, Giannoulis G, Zoumboulis P, Vafiadou I, Hadziyannis SJ. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones. *Hepatology* 1995;21:1535-42.
26. Castells A, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Roca M, Boix L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with tamoxifen: a double-blind placebo controlled trial in 120 patients. *Gastroenterology* 1995;109:917-22.
27. CLIP Group. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 1998;352:17-20.
28. Riestra S, Rodriguez M, Delgado M, Suarez A, Gonzalez N, de la Mata M, et al. Tamoxifen does not improve survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1998;26: 200-3.
29. Liu CL, Fan ST, Oi-Lin O, Lo CM, Tung-Ping P, Wong J. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:218-22.
30. Barbare JC, Milan C, Bouché O, Raoul JL, Bommelaer G, Rougier P, et al. Etude randomisée du tamoxifène dans le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire : résultats de l'essai FFCD-ANGH 94-03 (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26 : A 129.
31. Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC, et al. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998;16:411-7.
32. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A multicenter randomized trial of anti-androgenic treatment (leuprorelin+flutamide+tamoxifen vs tamoxifen) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (abstract). *Hepatology* 1998; 28:249 A.
33. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998;42:442-7.
34. Villa E, Ferretti I, Grottola A, Buttafoco P, DelBuono MG, Giannini F, et al. Hormonal therapy with megestrol in inoperable hepatocellular carcinoma characterized by variant oestrogen receptors. *Br J Cancer* 2001;84:881-5.
35. Kawata S, Yamasaki E, Nagase T, Inui Y, Ito N, Matsuda Y, et al. Effect of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma . A randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2001;84:886-91.
36. Reste-t'il une place pour la chimioembolisation artérielle hépatique dans le traitement du carcinome hépatocellulaire ? *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:967-9.
37. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.
38. Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield AR, Solano J, Spittle MF. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. *Gut* 1996;39: 852-5.
39. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone F, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998;9:653-6.
40. Taïeb J, Mitry E, Boige V, Artru P, Eznfis J, Lecomte T, et al. Optimization of 5 fluorouracil (5FU) cisplatin combination chemotherapy with a new schedule of leucovorin, 5 FU cisplatin (LV5FU2-P regimen) in patients with biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2002;13:1192-6.
41. Micames CG, Jowell P, White R, Pawlson E, Randon Nelson R, Pappas T, et al. Lower incidence of peritoneal carcinomatosis in pancreatic cancer diagnosed with endoscopic ultrasound guided FNA compared with percutaneous FNA. *Dig Dis Week San Francisco*, 19-22 Mai 2002.
42. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, Pisters PW, Lowy AM, Fenoglio CJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15:928-37.
43. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
44. Klinkenbijn JHG, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CHN, Arnaud JP. Radiotherapy and 5-FU after curative resection for the cancer of the pancreas and peri-ampullary region: a phase III trial of the EORTC GITCCG (abstract). *Eur J Cancer* 1997;33:274a.
45. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Link K, Beger H, Bassi C, Falconi M, Pederzoli P, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Lacaine F, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Friess H, Buchler MW ; European Study Group for Pancreatic Cancer. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* 2001, 10;358:1576-85.

46. Dunn JA, Stocken DD, Almond J, Bakkevoeld KE, Jeekel J, Douglas HO, et al. Meta-analysis of adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable pancreatic cancer including the final results of the ESPAC-1 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 : A564.
47. Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma : a randomized comparison of high dose (6 000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4 000 rads + 5-fluorouracil), and high dose radiation + 5 fluorouracil : the Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1981;48:1705-10.
48. Wagener DJTH, van Hoesel QGCM, Yap SH, Hoogenraad WJ, Wobbes Th, Strijk SP. Phase II trial of 5-fluorouracil, adriamycin and cisplatin (FAP) followed by radiation and 5-fluorouracil in locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;25: 131-4.
49. Komaki R, Wadler S, Peters T, Byhardt RW, Order S, Gallagher MJ, et al. High-dose local irradiation plus prophylactic hepatic irradiation and chemotherapy for inoperable adenocarcinoma of the pancreas. A preliminary report of a multi-institutional trial (Radiation Therapy Oncology Group Protocol 8801). *Cancer* 1992;69:2807-12.
50. Palmer KR, Kerr M, Knowles G, Cull A, Carter DC, Leonard RC. Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1994;81:882-5.
51. Carter SK, Comis RL. The integration of chemotherapy into a combined modality approach for cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 1975;2:193-214.
52. Burris HA, Moore MJ, Andersen J. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
53. Rougier P, Zarba JJ, Ducreux M, Basile M, Pignon JP, Mahjoubi M, et al. Phase II study of cisplatin and 120-hour continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1993;4:333-6.
54. André T, Lotz JP, Bouleuc C, Azzouzi K, Houry S, Hannoun L, et al. Phase II trial of 5-fluorouracil, leucovorin and cisplatin for treatment of advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1996;7:173-8.
55. Underhill CR, Highley MS, Parnis FX, Mason RC, Larvin M, et al. Epirubicin (E), cisplatin (C) and infusional 5-FU (F), (ECF) an active regimen in pancreatic carcinoma (PC) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:203a.
56. Taïeb J, Lecomte T, Ezenfis J, Artru P, Mitry E, Boige V, et al. Chimiothérapie des adénocarcinomes du pancréas non résecables par 5-fluorouracile, acide folinique et cisplatine (LV5-FU2). *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:605-9.
57. Rougier Ph, Ducreux M, Douillard JY, Seitz JF, Bugat R, Bosset JF, et al. Adénocarcinomes pancréatiques avancés (CPA) : essai randomisé comparant l'efficacité de l'association 5FU-Cisplatine (FUP) à celle du 5FU seul (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:111A.
58. Colucci G, Giuliani F, Gebbia V, Biglietto M, Rabitti P, Uomo G, et al. Gemcitabine alone or with cisplatin for the treatment of patients with locally advanced and/or metastatic pancreatic carcinoma: a prospective, randomized phase III study of the Gruppo Oncologia del l'Italia Meridionale. *Cancer* 2002;94:902-10.
59. Raymond E, Hanauske A, Faivre S, Izbicka E, Clark G, Rowinsky ED, et al. Effects of prolonged versus short-term exposure paclitaxel (Taxol) on human tumor colony-forming units. *Eur J Cancer* 1997;33:696-7.
60. Elias D, Rougier P, Lasser P, Duvillard P, Venezia P, Schlumberger M, et al. Reductional major surgery and chemotherapy in multimetastatic apudomas. *Ann Chir* 1988;42:474-81.
61. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995;169:36-42.
62. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Mantion G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997;225:355-64.
63. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Transplantation* 1998;66:1307-12.
64. Ruzsniwski P, Rougier P, Roche A, Legmann P, Sibert A, Hochlaf S, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71:2624-30.
65. Skinazi F, Zins M, Menu Y, Bernades P, Ruzsniwski P. Liver metastases of digestive endocrine tumours : natural history and response to medical treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8: 673-8.
66. Bengmark S, Ericsson M, Lunderquist A, Martensson H, Nobin A, Sako M. Temporary liver dearteriolization in patients with metastatic carcinoid disease. *World J Surg* 1982;6:46-53.
67. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, Löfberg AM, Lörelius LE, Öberg KE. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998;83:2293-301.
68. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, Martin JK, Nagorney DM, Kvols LK, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994;120:302-9.
69. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.
70. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-32.
71. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979;85:593-6.
72. Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993;72: 244-8.
73. Ducreux M, Ruzsniwski P, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, et al. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 3276-81.
74. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Benning M, Neuhaus C, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut* 1996;38:430-8.
75. Faiss S, Riecken EO, Wiedenmann B. Prospective, randomizes multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa and the combination for therapy of metastatic neuroendocrine GEP tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000, 1014 (abst).
76. Oberg K, Norheim I, Lind E, Alm G, Lundqvist G, Wide L, et al. Treatment of malignant carcinoid tumors with human leukocyte interferon : long term results. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1297-304.
77. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1993;72: 3099-105.
78. Andersson T, Wilander E, Eriksson B, Lindgren PG, Oberg K. Effects of interferon on tumor tissue content in liver metastases of human carcinoid tumors. *Cancer Res* 1990;50:3413-5.
79. Andreyev HJN, Scott-Mackie P, Cunningham D, Nicolson V, Norman AR, Badve SS, et al. Phase II study of continuous infusion fluorouracil and interferon alpha-2b in the palliation of malignant neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:1486-92.
80. Franck M, Kaydan U, Wied M, Sprenger A, Klose J, Arnold R. Long term outcome of patients with metastasized endocrine tumors treated with the combination of octreotide and alpha-interferon (abstract). *Gastroenterology* 1997;112:440A.

81. Altimari A, Badrinath K, Reisel H, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intraabdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 1987;102:1009-17.
82. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999;81:1351-5.
83. Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne A, Delmer A : les lymphomes gastro-intestinaux. *Gastroenterol clin biol* 2002;26,231-49.
84. Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, et al. Cure of helicobacter pylori infection and duration of remission of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1350-5.
85. Ruskone-Fourmestraux A, Aegerter P, Delmer A, Brousse N, Galian A, Rambaud JC. Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. *Gastroenterology* 1993;105:1662-71.
86. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-21.
87. Hammel P, Haioun C, Chaumette MT, Gaulard P, Divine M, Reyes F, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13:2424-9.
88. Gobbi PG, Dionigi P, Barbieri F, Corbella F, Bertoloni D, Grignani G, et al. The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. A report of 76 cases and review of the literature. *Cancer* 1990;65:2528-36.
89. Salles G, Herbrecht R, Tilly H, Berger F, Brousse N, Gisselbrecht C, et al. Aggressive primary gastrointestinal lymphomas : review of 91 patients treated with the LNH-84 regimen. A study of the group d'Etude des Lymphomes Aggressifs. *Am J Med* 1991;90:77-94.
90. Bozzetti F, Audisio RA, Giardini R, Gennari L. Role of surgery in patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: an old problem revisited. *Br J Surg* 1993;80:1101-6.
91. Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102:1628-38.
92. Tedeschi L. Stages I and II non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. Retrospective analysis of 79 patients and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1994;2:99-104.
93. Ruskoné-Fourmestraux A, Delmer A, Lavergne A, Molina T, Brousse N, Audouin J, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs. *Gastroenterology* 1997; 112:7-16.