

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), de la Société Française de Pathologie (SFP), du Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE), de Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI)).

## Chapitre 13

### Adénocarcinome de l'intestin grêle

Date de cette version :

**28/11/2024**

Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.tncd.org](http://www.tncd.org) ou [www.snfge.org](http://www.snfge.org)

#### Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.

## Principaux changements de la mise à jour du 28/11/2024

### 13.4.2. et 13.4.3.4. essais cliniques :

- ouverture de Pan-MSI-ACSE (dostarlimab dans les cancers avancés dMMR/MSI) ;
- fermeture de IMOTHEP et PRODIGE 33-BALLAD.

13.4.4. traitements des cancers avancés : adagrasib si mutation KRAS G12C (non remboursé mais accès compassionnel pour cancers colorectaux)

**GROUPE DE TRAVAIL :** Pr Sylvain MANFREDI, coordonnateur,

Dr Pauline AFCHAIN, Dr Nicolas CARRERE, Pr Christophe CELLIER, Dr Ludovic EVESQUE, Dr Christine HOEFFEL Pr Thierry LECOMTE, Dr Christophe LOCHER, Dr Olivier LUCIDARME, Dr Emmanuelle SAMALIN, Dr Anthony TURPIN.

### RELECTEURS :

Pr Thomas APARICIO, Dr Yves BECOUARN, Pr Laurent BEDENNE, Pr Olivier BOUCHE, Pr Sébastien GAUJOUX, Dr Pascale MARIANI, Pr Pierre MICHEL, Pr Yann PARC, Pr Marc POCARD

### Comment citer ce chapitre ?

Locher C, Batumona B, Afchain P, Carrère N, Samalin E, Cellier C, Aparicio T, Becouarn Y, Bedenne L, Michel P, Parc Y, Pocard M, Chibaudel B, Bouché O; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2018 Jan;50(1):15-19. doi: 10.1016/j.dld.2017.09.123. Epub 2017 Oct 6. PMID: 29174568.

### Et mise à jour 2024 :

Manfredi S, Afchain P, Carrère N, Cellier C, Evesque L, Hoeffel C, Lecomte T, Locher C, Lucidarme O, Samalin E, Turpin A, Aparicio T, Bouché O ; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Small bowel adenocarcinoma: « Adenocarcinome de l'intestin grêle » *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Novembre 2024, [En ligne] [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>]

## 13.1. GENERALITES

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle sont rares, représentant moins de 2 % des tumeurs digestives [Aparicio T 2014]. Parmi les tumeurs malignes de l'intestin grêle, l'adénocarcinome est la première étiologie en France devant les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes ou les tumeurs stromales [Lepage C 2006]. Des données récentes montrent que les tumeurs endocrines sont plus fréquentes que les adénocarcinomes aux USA [Bilimoria KY 2009, Gustafsson BI 2008]. Les données épidémiologiques évaluent l'incidence annuelle de l'adénocarcinome du grêle de 0,22 à 0,57/100 000 dans les pays développés [Stang A 1999]. Dans l'étude du registre de la Côte d'Or, l'incidence rapportée pour les adénocarcinomes de

l'intestin grêle était de 0,18/100 000 chez l'homme et 0,1/100 000 chez la femme pendant la période 1996-2001 et l'incidence augmente avec l'âge [Lepage C 2006]. Comme celle du cancer du côlon, l'incidence de l'adénocarcinome de l'intestin grêle augmente de façon globale [Hatzaras I 2007]. D'après les données du SEER aux Etats-Unis, l'incidence des adénocarcinomes du grêle a augmenté de 0,49/100 000 en 1973 à 0,66/100 000 en 2004, en partie due aux progrès diagnostics [Gustafsson BI 2008]. Il semble que cela soit surtout le fait des tumeurs du duodénum [Chow JS 1996].

Parmi les adénocarcinomes de l'intestin grêle, la répartition sur les différents segments du grêle est la suivante : duodénum 50 %, jéjunum 20 % à 30 % et iléon 15 % à 20 % [Aparicio T 2020, Gustafsson BI 2008, Hatzaras I 2007]. Le stade au diagnostic est le plus souvent avancé. Dans la série de Talamonti et al, 38 % des patients avaient des métastases synchrones et 38 % un envahissement ganglionnaire [Talamonti MS 2002]. Dans la série du MD Anderson, la même répartition par stade était observée (35 % de patients métastatiques et 39 % avec envahissement ganglionnaire) [Dabaja BS 2004]. Le pic d'incidence est observé dans la 6<sup>ème</sup> décennie, avec une prédominance masculine : 60 % des cas [Gustafsson BI 2008].

L'adénocarcinome de l'intestin grêle a globalement un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans inférieure à 30 %, non modifiée durant les dernières décennies [Gustafsson BI 2008] et une survie médiane de 19 mois tous stades confondus [Howe JR 1999].

En raison du peu de données spécifiques dans la littérature, certaines recommandations sont proposées par analogie au cancer colique.

## 13.2. EXPLORATIONS PRETHERAPEUTIQUES

### 13.2.1. Bilan d'extension

#### 13.2.1.1. Référence

- Examen clinique
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien : localisation, extension tumorale locale et extension à distance (**accord d'experts**)
- Dosage de l'ACE (**accord d'experts**)
- Endoscopie œso-gastroduodénale gastrique et coloscopie à la recherche de lésions associées à une éventuelle pathologie prédisposante (**accord d'experts**).

#### 13.2.1.2. Options

- Dosage du CA 19.9 en cas de normalité de l'ACE (**accord d'experts**)
- Entéro-scanner en cas de suspicion sur l'imagerie standard (scanner abdomino-pelvien) [Pilleul F 2006]. (**accord d'experts**)

- IRM et entéro-IRM en cas de contre-indication au scanner [Masselli G 2013, Masselli G 2016]. **(accord d'experts)**
- PET-scanner au 18FDG en cas de doute diagnostique et/ou pour préciser une résécabilité R0 en cas de doute [Cronin CG 2012]. **(accord d'experts)**
- En cas de pathologie prédisposante à des localisations multiples sur l'intestin grêle, une exploration de l'intestin grêle par entéroscopie, entéro-scanner par entéroscopie ou vidéocapsule (en l'absence de lésion sténosante) doit être discutée **(accord d'experts)**. Une entéro-IRM est une alternative satisfaisante pour la détection tumorale à l'entéroscopie en cas d'impossibilité de réaliser celui-ci par entéroscopie [Amzallag-Bellenger E 2013].
- Pour les localisations duodénales, une écho-endoscopie digestive haute pour préciser la résécabilité tumorale en l'absence de métastase ou de tumeur jugée non résécable au scanner **(accord d'experts)**.

### 13.2.2. Recherche de pathologies prédisposantes

Les pathologies prédisposantes connues sont la polyposis adénomateuse familiale, le syndrome de Lynch, le syndrome de Peutz-Jeghers, la maladie de Crohn et la maladie cœliaque [Green PH 2002].

Dans la cohorte NADEGE, sur 347 patients, les prévalences d'une maladie prédisposante associée étaient respectivement de 8,7 %, 6,9 %, 1,7 %, 1,7 % et 0,6 % pour la maladie de Crohn, le syndrome de Lynch, la polyposis adénomateuse familiale, la maladie cœliaque et le syndrome de Peutz-Jeghers, [Aparicio T 2020].

#### 13.2.2.1. Maladie de Crohn

Le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle en cas de maladie de Crohn est de l'ordre de 20 [Jess T 2006, Bernstein CN 2001, Solem CA 2004]. En cas de maladie de Crohn, la localisation préférentielle est l'iléon et l'âge de survenue est plus jeune (4<sup>ème</sup> décennie) [PalascakJuif V 2005].

En cas d'antécédent familial de maladie de Crohn ou de symptomatologie clinique évocatrice, un examen morphologique de l'intestin grêle, une coloscopie et un examen proctologique sont recommandés au diagnostic initial.

#### 13.2.2.2. Syndrome de Lynch

L'instabilité des microsatellites (MSI) est la conséquence phénotypique moléculaire de l'inactivation du système de réparation des mésappariements des bases de l'ADN, appelé « *Mismatch Repair* » (MMR). Ce déficit du système MMR (dMMR), rapporté dans 12 % à 15 % des cancers colorectaux, est observé dans environ 20 % des adénocarcinomes de l'intestin grêle. Il est en rapport avec, soit une mutation germinale d'un des gènes du système MMR (gènes MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2) dans le cadre d'un syndrome de Lynch, soit une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 pour les formes sporadiques [Zaaimi Y 2016].

Le risque relatif de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle en cas de syndrome de Lynch est élevé : 291 en cas de mutation du gène *MLH1* et 103 en cas de mutation du gène *MSH2* dans le registre néerlandais [Vasen HF 1996].

Cependant, le risque cumulatif est faible de l'ordre de 1 % à 4 % [ten Kate GL 2007]. L'interrogatoire recherchera les antécédents familiaux de cancers (côlon, rectum, estomac, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales). Les indications de la recherche d'instabilité microsatellite et de la consultation d'oncogénétique sont les mêmes que pour les cancers du côlon (cf. Chap. 3 du TNCD : Cancer du côlon non métastatique).

### **13.2.2.3. Polypose adénomateuse familiale (PAF)**

Dans une série regroupant plusieurs registres, 4,5 % des patients atteints de PAF développaient un adénocarcinome du tractus digestif haut. La répartition était la suivante : 50 % d'adénocarcinomes du duodénum, 18 % d'ampullomes et 12 % d'adénocarcinomes gastriques [Jagelman DG 1988]. Comparé à la population générale le risque relatif d'avoir un adénocarcinome duodénal est de 330 et un ampullome de 123 [Offerhaus GJ 1992].

Le diagnostic de PAF sera suspecté à la coloscopie et complété par une consultation de génétique (cf. Chap. 3 du TNCD : Cancer du côlon non métastatique et futur Chap. 23 : Oncogénétique).

### **13.2.2.3. Maladie cœliaque**

Le risque de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle est faible (8 cas sur 11 000 patients pour le registre suédois [Asklung J 2002]). Des biopsies duodénales lors de l'endoscopie initiale ainsi qu'un dosage des anticorps anti-transglutaminase (IgA) ou anticorps anti-transglutaminase (IgG) et anti-endomysium (IgG) en cas de déficit en IgA sont recommandés. Le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle est estimé à 35 [Green PH 2003].

### **13.2.2.5. Le syndrome de Peutz-Jeghers**

Il s'agit d'un syndrome rare responsable d'une polyposé diffuse intestinale du type hamartomeux. Une étude regroupant 6 publications a estimé le risque relatif d'avoir un adénocarcinome de l'intestin grêle à 520 comparé à la population générale [Giardiello FM 2000].

### **13.2.2.6. Adénome de l'intestin grêle**

En dehors d'une prédisposition génétique, les adénomes de l'intestin grêle, en cas de grande taille, de contingent vilieux ou de localisation péri-ampullaire, présentent également un risque de dégénérescence [Perzin K 1981].

Pour ces pathologies prédisposantes, une exploration de l'intestin grêle par entéroscopie, entérosscanner, entéro-IRM [Amzallag-Bellenger E 2013] et/ou vidéocapsule est discutée [Pennazio M 2015, Sulbaran M 2016].

### 13.2.3. Adénocarcinome de l'intestin grêle et biologie moléculaire

Le statut dMMR est observé dans 5 à 35 % des adénocarcinomes du grêle [Aparicio T 2013, Aparicio T 2021] et il est plus souvent lié à un syndrome de Lynch qu'à une origine sporadique par rapport au cancer colorectal. Il est associé à un meilleur pronostic avec une survie sans récidive plus longue. Une recherche systématique d'une instabilité microsatellitaire en biologie moléculaire et/ou en immunohistochimie est recommandée (**accord d'experts**).

Les mutations *BRAF* sont peu fréquentes dans les adénocarcinomes de l'intestin grêle (7,6 %). Seules 10 % correspondent à une mutation V600E et une majorité des mutations semblent être inactivatrices [Schrock AB 2017]. Aucune information n'est disponible concernant l'association entre mutations *BRAF* et statut *MSI* dans ces cancers.

Le taux de mutations *KRAS* est de 44 % à 53 % et les altérations de *HER2* sont observées dans 7,2 % à 9,5 % des cas [Aparicio T 2021, Schrock AB 2017].

Une association mutation *IDH1* et maladie de Crohn (28,6 %) a été mise en évidence dans la cohorte Française [Aparicio T 2021].

### 13.3. CLASSIFICATION pTNM DES CARCINOMES DE L'INTESTIN GRELE (AJCC : 8<sup>EME</sup> EDITION 2017)

<b>pTis</b>	Dysplasie de haut grade ou carcinome <i>in situ</i>
<b>pT1</b>	tumeur envahissant la muqueuse, la musculaire muqueuse ou la sous-muqueuse
<b>pT1a</b>	tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse
<b>pT1b</b>	tumeur envahissant la sous-muqueuse
<b>pT2</b>	tumeur envahissant la musculueuse sans la dépasser
<b>pT3</b>	tumeur envahissant la sous-séreuse ou le tissu périmusculaire non recouvert de péritoine (mésentère ou rétropéritoine*), sans infiltration de la séreuse
<b>pT4</b>	tumeur perforant le péritoine viscéral (T4a) ou infiltrant des organes (T4b) ou structures (autres anses intestinales, mésentère, rétropéritoine, paroi abdominale à travers la séreuse, et dans le cas du duodénum seulement, envahissement du pancréas) <i>* mésentère dans le cas du jéjunum ou de l'iléon, alors qu'il s'agit du rétropéritoine dans les zones du duodénum où la séreuse est absente.</i>

## N-Adénopathies régionales

<b>pN0</b>	pas d'atteinte ganglionnaire
<b>pN1</b>	Atteinte de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
<b>pN2</b>	atteinte de 3 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

Selon les recommandations de l'UICC, l'examen d'au moins 8 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Cependant, en l'absence d'enveloppement ganglionnaire, même si le nombre de ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, la tumeur sera classée pN0.

## M-Métastases à distance

<b>pM0</b>	pas de métastase à distance
<b>pM1</b>	présence de métastase(s) à distance

Classification de Spiegelman pour l'évaluation de la polyposis duodénale adénomateuse associée à la PAF (cf. futur chapitre 23 du TNCD : « Oncogénétique »).

## Classification par stades UICC 2009 - Cancer de l'intestin grêle

Stade UICC	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
Stade IIIB	T3, T4	N1	M0
Stade IIIC	Tout T	N2	M0
Stade IV	tout T	tout N	M1

## 13.4. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le traitement à visée curative est chirurgical.

### 13.4.1. Critères d'opérabilité et de résécabilité

Bilan en fonction de la consultation d'anesthésie = opérabilité.

L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionne la résécabilité :

- si M0 : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahis. Un traitement pré-opératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résécable cette lésion (**avis d'experts**).
- si M1 non résécable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si syndrome occlusif ou perforation. Une chimiothérapie première peut être discutée (**avis d'experts**).
- si M1 résécables, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec ou sans chimiothérapie d'intervalle entre les deux temps selon l'extension (**avis d'experts**).

### 13.4.2. Traitement chirurgical

#### REFERENCES

- Principe : exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au moins 5 cm, une marge circonférentielle saine et une exérèse en bloc du mésentère attenant avec repérage du pédicule vasculaire (ganglions distaux), réalisant un curage ganglionnaire loco-régional adapté.
  - La technique « *no-touch* » et la ligature première des vaisseaux sont optionnelles (**accord d'experts**).
  - La résection cœlioscopique est possible (**accord d'experts**).
  - **L'abord cœlioscopique est à proscrire en cas de tumeur T4 ou de suspicion de carcinose synchrone (avis d'experts).**
  - En cas de doute sur la radicalité de la résection il est souhaitable d'élargir l'exérèse (**avis d'experts**).
  - En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie peropératoire est recommandée éventuellement associée à une biopsie chirurgicale d'une ou des lésions ou à leur(s) exérèse(s).

- Types de résections :

- Duodénum : dépend du stade et de la localisation de la tumeur [Kaklamanos IG 2000, Bakaeen FG 2000] :
  - Une duodéno-pancréatectomie céphalique est indiquée en cas de tumeur de la deuxième portion du duodénum et pour les tumeurs infiltrantes proximales et distales (*Grade C*). Un curage ganglionnaire régional doit être effectué, emportant les relais péri-duodénaux et péri-pancréatiques antérieurs et postérieurs, hépatiques, du bord droit du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure. Le curage ganglionnaire étendu n'est pas recommandé. (**avis d'experts**)
  - Une résection duodénale segmentaire est possible en cas de tumeur proximale (première portion du duodénum) ou distale (troisième portion du duodénum, à gauche de l'artère mésentérique supérieure), non infiltrante, ou en cas de tumeur de l'angle duodéno-jéjunal. (**avis d'experts**)
- Jéjunum et iléon : résection segmentaire avec curage ganglionnaire et anastomose jéjuno-jéjunale ou iléo-iléale. (**accord d'experts**)
- Dernière anse iléale ou valvule iléo-cæcale : résection iléo-cæcale ou hémicolectomie droite avec résection de l'anse iléale atteinte et ligature de l'artère iléo-colique à son origine, permettant le curage ganglionnaire. (**avis d'experts**)

Les facteurs pronostiques identifiés sont la radicalité de la résection (R0) et le stade TNM [Dabaja BS 2004, Kaklamanos IG 2000, Bakaeen FG 2000, Agarwal S 2007].

Un traitement chirurgical palliatif (résection ou dérivation) peut être indiqué en cas de tumeur symptomatique (hémorragique ou occlusive). En cas d'extension métastatique limitée, la résection chirurgicale des métastases (notamment hépatiques) doit être systématiquement discutée, avec un objectif de résection complète R0 (éventuellement associée à des destructions *in situ* par radiofréquence ou micro-ondes). En cas de métastases synchrones résécables, envisager la résection de la tumeur primitive et des métastases (en un ou plusieurs temps).

## ESSAI CLINIQUE

- Pas d'essai clinique.

### 13.4.3. Traitement adjuvant

#### 13.4.3.1. Généralités

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif mais 40 % des patients récidivent [Talamonti MS 2002]. Les principaux facteurs pronostiques sont l'envahissement ganglionnaire et la localisation, les tumeurs duodénales ayant un plus mauvais pronostic [Dabaja BS 2004, Zar N 1996]. La survie à 5 ans en cas d'envahissement ganglionnaire est mauvaise (28 % à 32 %) [Talamonti MS 2002, Dabaja BS 2004]. L'analyse de l'étude

prospective internationale de phase III comparant une chimiothérapie adjuvante à une surveillance est actuellement en cours (Etude PRODIGE 33-BALLAD NCT02502370).

En raison du risque élevé de récidive, l'attitude proposée pour les cancers du côlon non métastatiques a été adoptée pour le traitement adjuvant des adénocarcinomes de l'intestin grêle [Young JI 2016, 14. Ecker BL 2016]. En l'absence de données fiables, privilégier une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par 5-FU +/- oxaliplatin.

Dans la cohorte NADEGE, une chimiothérapie adjuvante (à base d'oxaliplatin dans 89,9 % des cas) a été effectuée chez 61,5 % des patients dont les tumeurs avaient été réséquées. Après un suivi médian de 54 mois, la survie globale à 5 ans était de 87,9 %, 78,2 % et 55,5 % pour les stades I, II et III, respectivement [Aparicio T 2020].

Chez les patients opérés, une faible différenciation ( $p = 0,047$ ) et un stade T4 ( $p = 0,001$ ) étaient associés à un risque plus élevé de décès [Aparicio T 2020].

L'association d'une fluoropyrimidine avec l'oxaliplatin est le traitement adjuvant proposé pour les stades III, et ce quel que soit le phénotype MMR.

Des données préliminaires suggèrent que l'adjonction de l'oxaliplatin au 5FU pourrait restaurer l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs coliques dMMR de stade III [Zaanan A 2014]. Cependant, l'impact du phénotype MMR sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante des adénocarcinomes du grêle de stade II et III reste inconnu.

#### 13.4.3.2. Stade 0 : Tis, N0, M0

##### REFERENCE

- Exérèse endoscopique.

#### 13.4.3.3. Stade I : T1-2, N0, M0

##### REFERENCE

- Chirurgie seule.

##### OPTION

- Exérèse endoscopique en particulier pour les T1 de localisation duodénale.

#### 13.4.3.4. Stade II : T3, T4, N0, M0

##### REFERENCE

- Chirurgie seule.

##### OPTION

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

## ESSAI CLINIQUE

- Pas d'essai clinique.

### 13.4.3.5. Stade III : tout T, N1-2, M0

## REFERENCE

- Pas de référence.

## OPTIONS

- Chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 simplifié 12 cycles ou CAPOX 8 cycles (**accord d'experts**).
- Chez les patients n'acceptant pas le risque d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, chimiothérapie par :
  - association 5FU-acide folinique par exemple LV5FU2 standard ou simplifié, 6 mois (**accord d'experts**).
  - 5FU oral : capécitabine, 6 mois (**accord d'experts**).

## ESSAIS CLINIQUES

- Pas d'essai clinique.

### 13.4.4. Traitement des tumeurs non résécables ou métastatiques

En situation palliative, les données concernant la chimiothérapie restent parcellaires. Une étude rétrospective a suggéré que la chimiothérapie palliative améliorait la survie (12 mois *versus* 2 mois,  $p = 0,02$ ) [Dabaja BS 2004].

Dans la cohorte NADEGE, la survie globale en situation métastatique (stade IV) était de 12,7 mois, 14,3 mois pour ceux recevant de la chimiothérapie palliative [Aparicio T 2020].

En raison de la rareté de la pathologie, peu d'études, essentiellement rétrospectives, ont évalué différents protocoles de chimiothérapie. Une série de 8 patients traités par 5FU en perfusion continue a rapporté une survie globale de 13 mois [Crawley C 1998], une autre série de 20 patients a rapporté 14 mois de survie globale avec un traitement par une association 5FU et sels de platine (principalement cisplatine) [Locher C 2005]. Une étude prospective de 38 patients a évalué une association 5FU-adriamycine-mitomycine dont les résultats ont été décevants avec une survie globale de 8 mois [Gibson MK 2005]. Récemment, une série rétrospective multicentrique française a inclus 93 patients traités par FOLFOX, LV5FU2, LV5FU2-cisplatine ou FOLFIRI. La survie médiane était de 15,1 mois. Les patients traités par FOLFOX en première ligne avaient la meilleure survie (17,8 mois)

[Zaanan A 2010]. Ces résultats sont confirmés dans 2 autres études [Overman MJ 2008, Xiang XJ 2012]. Enfin, une étude prospective a rapporté des résultats encourageant de l'association oxaliplatin + capécitabine chez 30 patients avec 52 % de réponses objectives [Overman MJ 2009]. Dans la cohorte NADEGE, la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne était le FOLFOX dans 80 % des cas, FOLFIRI dans 12 % et LV5FU2 dans 5 % [Aparicio T 2014, Aparicio T 2020].

**L'ajout de bévacizumab** chez des patients traités par une chimiothérapie par 5FU-platine ou par FOLFIRI semble efficace et bien toléré, dans 2 séries de petite taille [Hirao M 2017, Aydin D 2017] Au total, les associations 5FU et sels de platine sont les plus utilisées et semblent apporter les meilleurs résultats.

**En deuxième ligne** après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine, une étude rétrospective sur 28 patients ayant reçu du FOLFIRI a montré un taux de réponse de 20 %, de contrôle de la maladie de 50 %, une survie sans progression de 3,5 mois et une survie globale de 10,5 mois [Zaanan A 2011]. Deux études rétrospectives de faibles effectifs (21 et 20 patients) suggèrent une efficacité des taxanes au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne, avec un temps moyen à progression de 3,8 mois et une survie moyenne de 10,7 mois [Overman MJ 2018, Aldrich JD 2019]

**En cas de métastases résécables**, envisager la résection chirurgicale après discussion d'une chimiothérapie d'induction [Rompeaux P 2019].

**En cas de tumeur primitive non résécable et/ou de métastases non résécables**, rediscuter des possibilités de résection secondaire ou par traitement locorégional (thermoablation, radiothérapie stéréotaxique) après chimiothérapie.

**En cas de carcinose péritonéale** limitée (PCI < 15), la cytoréduction maximale combinée à une chimiothérapie hyperthermie intra-péritonéale (CHIP) ou à une chimiothérapie intra-péritonéale (CIP) est à réserver aux centres experts. Cette procédure lourde ne s'adresse qu'à des malades sélectionnés en bon état général, chez qui la carcinose est macroscopiquement résécable [Elias D 2010, Liu Y 2018].

**Le taux de mutations RAS** est similaire à celui du cancer colorectal, situé entre 50 et 60 % [Zaaimi Y 2016] et des données préliminaires, issues de « Case-Report » suggèrent l'intérêt des anti-EGFR chez les patients avec une tumeur RAS sauvage [Santini D 2010, Falcone R 2018]. Néanmoins, une étude de phase II monobras, unicentrique avec panitumumab seul, chez 9 patients suivis pour un adénocarcinome de l'intestin grêle ou ampullaire ne montre aucun signal en faveur d'une efficacité [Gulhati P 2018].

**Les mutations KRAS G12C** sont plus fréquentes [Aparicio T 2024] que dans le cancer colorectal. Un accès précoce à l'adagrasib est disponible pour les cancer recto-coliques (cf. lien vers le répertoire ONCOACCESS des molécules en accès dérogatoire de la SFPO : <https://oncoaccess.sypo.com/localisations-tumorales/digestif>

**Concernant les tumeurs MSI et/ou dMMR**, dans l'étude Keynote 158 ayant inclus 233 cancers non colorectaux MSI, 19 adénocarcinomes du grêle ont été traités par pembrolizumab seul après échec de chimiothérapie avec des résultats encourageants : taux de réponse objective de 42%, médiane de survie globale non atteinte après un suivi médian de 13,4 mois [Marabelle A 2019]. L'étude Pan-MSI-ACSE évalue le dostarlimab dans les cancers avancés dMMR/MSI dont les adénocarcinomes du grêle.

**La caractérisation moléculaire** du cancer est à encourager avec en particulier la recherche de mutations RAS, BRAF, le statut HER2 et la détermination du statut MSI/MMR systématique avec pour corolaire la possibilité éventuelle pour le patient de participer à un

essai de phase précoce. En l'absence d'essai dédié à l'adénocarcinome de l'intestin grêle ou d'inclusion possible, une validation à un recourt à une thérapie ciblée (anti-EGFR et immunothérapie en particulier) en RCP de recours locale, régionale et/ou nationale est nécessaire (**accord d'experts**).

**La gestion des traitements de fond (anti-TNF) de la maladie de Crohn** pendant la chimiothérapie est à discuter avec le gastroentérologue référent en charge de la MCI.

#### 13.4.4.1. REFERENCE

- Pas de référence.

#### 13.4.4.2. OPTIONS

- Association fluoropyrimidine, comme le 5FU ou la capécitabine, + oxaliplatine ou cisplatine (**accord d'experts**).
- En cas de contre-indication au cisplatine et à l'oxaliplatine : LV5FU2 (**accord d'experts**).
- Métastases résécables : résection chirurgicale (chimiothérapie néo-adjuvante optionnelle).
- Tumeur primitive ou métastases non résécables : réévaluation de la résécabilité après chimiothérapie.
- FOLFIRI

#### 13.4.4.3. ESSAI CLINIQUE

- **PRODIGE 86 FOLFIRINOX-SBA** : étude de phase II randomisée évaluant FOLFIRINOX modifié et le FOLFOX dans le traitement des adénocarcinomes de l'intestin grêle localement avancés ou métastatiques. Coordonnateurs : T. Aparicio (Paris), S. Manfredi (Dijon).  
<https://ramdam.ffcd.fr/CUSTOM/GED/20231009/6643dd44d7.pdf>
- **Pan-MSI-ACSE (UNICANCER)** : étude de phase II randomisée évaluant le dostarlimab vs chimiothérapie standard avec cross over en 1<sup>ère</sup> ligne pour cancer localement avancé ou métastatique dMMR/MSI (non colorectal/non endométrial) dont adénocarcinome du grêle. Coordinateur : T André (APHP Saint-Antoine)  
[https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/2024/04/resume-essai-pan-msi\\_acse.pdf](https://www.unicancer.fr/wp-content/uploads/2024/04/resume-essai-pan-msi_acse.pdf)

### 13.5. SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

Les principaux sites de récidives à distance sont le foie et le poumon. Il n'y pas de données concernant la surveillance après chirurgie à visée curative d'un adénocarcinome du grêle [Rondonotti E 2014].

### **13.5.1. Après traitement curatif (accord d'experts)**

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

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

### **13.5.2. Au cours d'une chimiothérapie palliative**

- Examen clinique et imagerie tous les 2 à 3 mois.

## **13.6. DEPISTAGE D'AUTRES CANCERS**

**13.6.1. Syndrome de Lynch : cf. TNCD chapitre 3. « Cancer du côlon non métastatique » et futur chapitre 23 « Oncogénétique »**

**13.6.2. Polypose adénomateuse familiale : cf. TNCD chapitre 3 « Cancer du côlon non métastatique » et futur chapitre 23 « Oncogénétique »**

## **13.7. DEPISTAGE DE PATHOLOGIE ASSOCIEE**

### **13.7.1. Maladie cœliaque**

Endoscopie digestive haute avec biopsies de l'intestin grêle.

Recherche d'anticorps anti-transglutaminase et anti-gliadine de type Ig A.

### **13.7.2. Maladie de Crohn**

Coloscopie, gastroscopie, entéro-IRM.

## 13.8. BIBLIOGRAPHIE

1. Agarwal S, McCarron EC, Gibbs JF, Nava HR, Wilding GE, Rajput A. Surgical management and outcome in primary adenocarcinoma of the small bowel. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2263-9
2. Aldrich JD, Raghav KPS, Varadhachary GR, Wolff RA, Overman MJ. Retrospective Analysis of Taxane-Based Therapy in Small Bowel Adenocarcinoma. *Oncologist* 2019; 24: e384-e386.
3. Amzallag-Bellenger E, Soyer P, Barbe C, Diebold M D, Cadiot G, Hoeffel C. Prospective evaluation of magnetic resonance enterography for the detection of mesenteric small bowel tumours. *European Radiology* volume 23, pages 1901–1910 (2013)
4. Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, Locher C, Afchain P. Small bowel adenocarcinoma : Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis* 2014 ; 46 : 97-104
5. Aparicio T, Henriques J, Manfredi S, Tougeron D, Bouché O, Pezet D, Piessen G, Coriat R, Zaanan A, Legoux JL, Terrebone E, Pocard M, Gornet JM, Lecomte T, Lombard-Bohas C, Perrier H, Lecaille C, Lavau-Denes S, Vernerey D, Afchain P; NADEGE Investigators. Small bowel adenocarcinoma: Results from a nationwide prospective ARCAD-NADEGE cohort study of 347 patients. *Int J Cancer*. 2020 Aug 15;147(4):967-977.
6. Aparicio T, Svrcek M, Zaanan A, Beohou E, Laforest A, Afchain P, Mitry E, Taieb J, Di Fiore F, Gornet JM, Thirot-Bidault A, Sobhani I, Malka D, Lecomte T, Locher C, Bonnetaire F, LaurentPuig P. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer*. 2013 Dec 10;109(12):3057-66.
7. Aparicio T, Svrcek M, Henriques J, Afchain P, Lièvre A, Tougeron D, Gagniere J, Terrebonne E, Piessen G, Legoux JL, Lecaille C, Pocard M, Gornet JM, Zaanan A, Lavau-Denes S, Lecomte T, Deutsch D, Vernerey D, Puig PL. Panel gene profiling of small bowel adenocarcinoma: Results from the NADEGE prospective cohort. *Int J Cancer*. 2021 Apr 1;148(7):1731-1742.
8. Aparicio T, Henriques J, Svrcek M, Zaanan A, Manfredi S, Casadei-Gardini A, Tougeron D, Gornet JM, Jary M, Terrebonne E, Piessen G, Afchain P, Lecaille C, Pocard M, Lecomte T, Rimini M, Di Fiore F, Le Brun Ly V, Cascinu S, Vernerey D, Laurent Puig P. Genomic profiling of small bowel adenocarcinoma: a pooled analysis from 3 databases. *Br J Cancer*. 2024 Jul;131(1):49-62.
9. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-1435
10. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, Ustaalioglu BB, Aydin O, Yildirim E, Isik D, Ozcelik M, Surmeli H, Oyman A, Isik S, Sener N, Ercelep O, Odabas H, Aliustaoglu M, Gumus M. Evaluation of Bevacizumab in Advanced Small Bowel Adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2017 Mar;16(1):78-83.
11. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000;135:635-641
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862

13. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg.* 2009 Jan; 249(1):63-71
14. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, Neugut AI. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol* 1996;25:722-728
15. Crawley C, Ross P, Norman A, Hill A, Cunningham D. The Royal Marsden experience of a small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 1998;78:508-510
16. Cronin CG, Scott J, Kambadakone A, Catalano OA, Sahani D, Blake MA, McDermott S. Cronin CG, et al. Utility of positron emission tomography/CT in the evaluation of small bowel pathology. *Br J Radiol.* 2012 Sep;85(1017):1211-21.
17. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer* 2004;101:518-526
18. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, Mamani R, Giantonio BJ, Dempsey DT, Fraker DL, Drebin JA, Karakousis GC, Roses RE. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancer.* 2016 Mar 1; 122(5):693-701
19. Elias D, Glehen O, Pocard M, Quenet F, Goéré D, Arvieux C, Rat P, Gilly F; Association Française de Chirurgie. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg* 2010 ;251:896-901
20. Falcone R, Roberto M, Filetti M, Anselmi E, Marchetti P. Anti epidermal growth factor receptor therapy in small bowel adenocarcinoma: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jan;97(3):e9672.
21. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, CruzCorrea M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453
22. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist* 2005;10:132-137
23. Green PH, Jabry B. Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 625-39
24. Green PH, Fleischhauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B and Neugut AI: Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 115: 191-195, 2003.
25. Gulhati P, Raghav K, Shroff R, Varadhachary G, Javle M, Qiao W, Wang H, Morris J, Wolff R, Overman MJ. Phase II Study of Panitumumab in RAS Wild-Type Metastatic Adenocarcinoma of Small Bowel or Ampulla of Vater. *Oncologist.* 2018 Mar;23(3):277-e26.
26. Gustafsson BI, Siddique L, Chan A, Dong M, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM. Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: an analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy. *Int J Oncol* 2008 Dec;33(6):1121-31.
27. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrick SJ, Longo WE. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg* 2007;142:229-235
28. Hirao M, Komori M, Nishida T, Iijima H, Yamaguchi S, Ishihara R, Yasunaga Y, Kobayashi I, Kishida O, Oshita M, Hagiwara H, Ito T, Suzuki K, Hayashi Y, Inoue T, Tsujii M, Yoshihara H, Takehara T. Clinical use of molecular targeted agents for primary small bowel adenocarcinoma: A multicenter retrospective cohort study by the Osaka Gut Forum. *Oncol Lett* 2017 Aug;14(2):1628-1636.

29. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer* 1999;86:2693-2706
30. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988;1:1149-1151
31. Jess T, Loftus EV, Jr., Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Schleck CD, Tremaine WJ, Melton LJ, III, Munkholm P, Sandborn WJ. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-1046
32. Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, Camarda C, Levi J, Livingstone AS. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000;179:37-41
33. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2826-2832
34. Liu Y, Yonemura Y, Levine EA, Glehen O, Goere D, Elias D, Morris DL, Sugarbaker PH, Tuech JJ, Cashin P, Spiliotis JD, de Hingh I, Ceelen W, Baumgartner JM, Piso P, Katayama K, Deraco M, Kusamura S, Pocard M, Quenet F, Fushita S; BIG-RENAPE Group. Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Metastases From a Small Bowel Adenocarcinoma: Multi-Institutional Experience. *Ann Surg Oncol*. 2018 May;25(5):1184-1192
35. Locher C, Malka D, Boige V, Lebray P, Elias D, Lasser P, Ducreux M. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology* 2005;69:290-294
36. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Shapira Frommer R, Shah M, Ghori R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz Jr LA. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4.
37. Masselli G, Casciani E, Polettini E, Laghi F, Gualdi G. Magnetic resonance imaging of small bowel neoplasms. *Cancer Imaging* 2013 Mar 21;13(1):92-9. doi: 10.1102/14707330.2013.0012.
38. Masselli G, Di Tola M, Casciani E, Polettini E, Laghi F, Monti R, Bernieri MG, Gualdi G. Diagnosis of Small-Bowel Diseases: Prospective Comparison of Multi-Detector Row CT Enterography with MR Enterography. *Radiology*. 2016 May;279(2):420-31.
39. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, Hamilton SR. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992;102:1980-1982
40. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman I, Morris J, Abbruzzese JL, Ajani JA, Wolff RA. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer* 2008;113:2038-2045
41. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinrin R, Lin E, Morris JS et al. Phase II Study of Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Adenocarcinoma of the Small Bowel and Ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2598-603
42. Overman MJ, Adam L, Raghav K, Wang J, Kee B, Fogelman I, Eng C, Vilar E, Shroff R, Dasari A, Wolff R, Morris J, Karunasena E, Pisanic TR 2nd, Azad N, Kopetz S. Phase II study of nabpaclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 139-144.

43. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, Flourie B, Bouche O, Cadiot G, Lemann M, Bonaz B, Denet C, Marteau P, Gambiez L, Beaugerie L, Faivre J, Carbonnel F. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:828-832
44. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltes P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015 Apr;47(4):352-76
45. Perzin K, Bridge MF. Adenomas of the small intestine: a clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma. *Cancer* 1981 ; 48 :799-819
46. Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin JC, Chayvialle JA, Valette PJ. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology*. 2006 Dec;241(3):796-801.
47. Rompteaux P, Gagnière J, Gornet JM, Coriat R, Baumgaertner I, Lecomte T, Afchain P, Zaanan A, Pocard M, Bachet JB, Bonichon-Lamichhane N, Bouché O, Faucheron JL, Forestier J, Lecaille C, Manfredi S, Tougeron D, Terrebonne E, Chehimi M, Villing AL, Sarda C, Legoux JL, Benamouzig R, Aparicio T. Resection of small bowel adenocarcinoma metastases: Results of the ARCAD-NADEGE cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(3):331-335.
48. Rondonotti E, Pennazio M. Timing and protocols of endoscopic follow-up in operated patients after small bowel surgery In : Endoscopic follow-up of digestive anastomosis. Giuseppe Galloro Editor Springer-Verlag Italia 2014, pp 41-48
49. Santini D, Fratto ME, Spoto C, Russo A, Galluzzo S, Zoccoli A, Vincenzi B, Tonini G. Cetuximab in small bowel adenocarcinoma: a new friend? *Br J Cancer*. 2010 Oct 12;103(8):1305; author reply 1306.
50. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, Sun J, Aparicio T, Stephens PJ, Ross JS, Wilson R, Miller VA, Ali SM, Overman MJ. Genomic Profiling of Small-Bowel Adenocarcinoma. *JAMA Oncol*. 2017 Nov 1;3(11):1546-1553.
51. Solem CA, Harmsen WS, Zinsmeister AR and Loftus EV Jr: Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a case control study. *Inflamm Bowel Dis* 10: 32-35, 2004.
52. Stang A, Stegmaier C, Eisinger B, Stabenow R, Metz KA, Jockel KH. Descriptive epidemiology of small intestinal malignancies: the German Cancer Registry experience. *Br J Cancer* 1999;80:1440-1444
53. Sulbaran M, de Moura E, Bernardo W, Morais C, Oliveira J, Bustamante-Lopez L, Sakai P, Mönkemüller K, Safatle-Ribeiro A. Overtube-assisted enteroscopy and capsule endoscopy for the diagnosis of small-bowel polyps and tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open*. 2016 Feb;4(2):E151-63
54. Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, Joehl RJ. Primary cancers of the small bowel: analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002;137:564-570
55. ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM, et al. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? *Gut* 2007;56:1198-1201).
56. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, MeijersHeijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Khan PM. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-1027

57. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, Feng M, Yan J, Zhao JG, Xiong JP. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 2012 Jun;23(5):561-6.
58. Young JI, Mongoue-Tchokote S, Wiegard N, Mori M, Vaccaro GM, Sheppard BC, Tsikitis VL. Treatment and Survival of Small-bowel Adenocarcinoma in the United States: A Comparison With Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016 Apr;59(4):306-15
59. Zaaimi Y, Aparicio T, Laurent-Puig P, Taieb J, Zaanan A. Advanced small bowel adenocarcinoma: Molecular characteristics and therapeutic perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016 Apr;40(2):154-60.
60. Zaanan A, Bachet JB, André T, Sinicrope FA. Prognostic Impact of Deficient DNA Mismatch Repair and Mutations in KRAS, and BRAFV600E in Patients with Lymph Node-Positive Colon Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2014 Sep 1;10(3):346-353.
61. Zaanan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E et al. Chemotherapy of advanced small bowel adenocarcinoma : a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1786-93
62. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thirot Bidault A et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first line platinum-based chemotherapy : a multicenter AGEO study. *Cancer* 2011 ; 117 : 1422-8
63. Zar N, Holmberg L, Wilander E, Rastad J. Survival in small intestinal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A:2114-2119