

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : 13

Adénocarcinome de l'intestin grêle

Date de cette version :
17/10/2016

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.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.



GROUPE DE TRAVAIL : Dr Christophe LOCHER, Dr Pauline AFCHAIN, Dr Nicolas CARRERE, Dr Emmanuelle SAMALIN

RELECTURE : Pr Thomas APARICIO, Dr Yves BECOUARN, Pr Laurent BEDENNE, Pr Olivier BOUCHE, Pr Pierre MICHEL, Pr Yann PARC, Pr Marc POCARD

13.1 GENERALITES

Les adénocarcinomes de l'intestin grêle sont rares, représentant moins de 2 % des tumeurs digestives [1]. Parmi les tumeurs malignes de l'intestin grêle il s'agit cependant de la première étiologie devant les tumeurs endocrines, les lymphomes ou les tumeurs stromales [2]. Les données épidémiologiques évaluent l'incidence annuelle de l'adénocarcinome du grêle de 2,2 à 5,7/million dans les pays développés [3]. 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 ; l'incidence augmente avec l'âge [2]. Cependant, comme celle du cancer du côlon, l'incidence de l'adénocarcinome de l'intestin grêle augmente [4]. Il semble que cela soit surtout le fait des tumeurs du duodénum [5].

Parmi les adénocarcinomes de l'intestin grêle les tumeurs du duodénum représentent 50 %, les tumeurs du jéjunum 30 % et les tumeurs de l'iléon environ 20% [4]. 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 [6]. Dans la série du MD Anderson, la même répartition par stade était retrouvée (35% de patients métastatiques et 39% avec envahissement ganglionnaire) [7].

L'adénocarcinome de l'intestin grêle a un mauvais pronostic, avec une survie à 5 ans inférieure à 30% et une survie médiane de 19 mois [8].

En raison du peu de données spécifiques dans la littérature, les Références sont données 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 et extension tumorale locale, extension à distance (*accord d'experts*)
- Dosage de l'ACE (*accord d'experts*)
- Fibroscopie gastrique et coloscopie à la recherche de lésions associées à une 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*)
- En cas de pathologie prédisposante à des localisations multiples sur l'intestin grêle, une exploration de l'intestin grêle par entéroscopie, entéroscanner ou vidéocapsule (en l'absence de lésion sténosante) doit être discutée (*accord d'experts*)
- Pour les localisations duodénales, une échoendoscopie digestive haute pour préciser la résecabilité tumorale en l'absence de métastase ou de tumeur jugée non résecable au scanner (*accord d'experts*).

13.2.2. Recherche de pathologies prédisposantes

Les pathologies prédisposantes connues sont la polypose adénomateuse familiale, le syndrome HNPCC (Hereditary non polyposis colorectal cancer), le syndrome de Peutz-Jeghers, la maladie de Crohn et la maladie cœliaque [9].

13.2.2.1. Maladie cœliaque

Le risque de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle est faible (8 cas sur 11 000 patients pour le registre suédois [10]). 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.

13.2.2.2. Maladie de Crohn

Le risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle en cas de maladie de Crohn est de l'ordre de 20 [11,12]. En cas de maladie de Crohn, la localisation préférentielle est l'iléon, l'âge de survenue est plus jeune (4^{ème} décennie) [13].

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

13.2.2.3. HNPCC (syndrome de Lynch)

Le risque relatif de développer un adénocarcinome de l'intestin grêle en cas de syndrome HNPCC est élevé, 291 en cas de mutation hMLH1 et 103 en cas de mutation hMSH2 dans le registre néerlandais [14].

Cependant, le risque cumulatif reste faible de l'ordre de 1% [15]. 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. Cancer du côlon non métastatique).

13.2.2.4. Polypose adénomateuse familiale (PAF)

Dans une série regroupant plusieurs registres 4,5% des patients atteints de PAF développaient un adénocarcinome du tractus digestif haut. Parmi ceux-ci, il y avait 50% d'adénocarcinomes du duodénum, 18% d'ampullomes et 12% d'adénocarcinomes gastriques [16]. Comparé à la population générale le risque relatif d'avoir un adénocarcinome duodénal est de 330 et un ampullome de 123 [17].

Le diagnostic de PAF sera suspecté à la coloscopie et complété par une consultation de génétique (cf. Cancer du côlon non métastatique).

13.2.2.5. Le syndrome de Peutz-Jeghers

Il s'agit d'un syndrome rare provoquant une polypose diffuse intestinale. 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 [18].

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 villositaire ou de localisation péri-ampullaire, présentent également un risque de dégénérescence [19].

13.3. CLASSIFICATION pTNM DES CARCINOMES DE L'INTESTIN GRELE (AJCC : 7^{EME} EDITION 2009)

pTis	carcinome <i>in situ</i>
pT1	tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse
pT1a	tumeur envahissant la muqueuse
pT1b	tumeur envahissant la sous-muqueuse
pT2	tumeur envahissant la musculature sans la dépasser
pT3	tumeur envahissant la sous-séreuse ou le tissu périmusculaire non recouvert de péritoine (mésentère ou rétropéritoine*), ≤ 2 cm
pT4	tumeur perforant le péritoine viscéral (T4a) ou infiltrant des organes (T4b) ou structures (autres anses intestinales, mésentère, rétropéritoine >2cm, paroi abdominale à travers la séreuse, et dans le cas du duodénum seulement, envahissement du pancréas) * 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.

N-Adénopathies régionales

pN0	pas de métastase ganglionnaire
pN1	1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques
pN2	≥4 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques

Selon les recommandations de l'UICC, l'examen d'au moins 6 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Cependant, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, la tumeur sera classée pN0.

M-Métastases à distance

pM0	pas de métastase à distance
pM1	présence de métastase(s) à distance

► Classification de Spiegelman pour les **localisations hautes des PAF** (cf. chapitre côlon non métastatique).

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 envahies - 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 extension (*avis d'experts*).

13.4.2. Traitement chirurgical

- Principe : exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au moins 5 cm, une marge circonférentielle saine et une exérèse en bloc du mésentère attenante 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 coelioscopique est possible (*accord d'experts*).

L'abord coelioscopique est à proscrire en cas de tumeur T4 ou de suspicion de carcinose synchrone (*avis d'expert*).

En cas de doute sur la radicalité de la résection il est souhaitable d'élargir l'exérèse (*avis d'expert*).

En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie per-opératoire est recommandée.

- Types de résections :
 - Duodénum : dépend du stade et de la localisation de la tumeur [20,21] :
 - 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 cœliaque 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-caecale : résection iléo-caecale ou hémicolectomie droite avec résection de l'anse iléale atteinte et ligature de l'artère iléo-colique à son origine, permettant le curage ganglionnaire (*avis d'expert*).

Les facteurs pronostiques identifiés sont la radicalité de la résection (R0) et le stade TNM [7,20,21,22]. Un traitement chirurgical palliatif (résection ou dérivation) peut être indiqué en cas de tumeur symptomatique (hémorragique ou occlusive).

13.4.3. Traitement adjuvant

13.4.3.1. Généralités

La chirurgie est le seul traitement potentiellement curatif mais 40% des patients récidivent [6]. Les principaux facteurs pronostiques sont l'envahissement

ganglionnaire et la localisation, les tumeurs duodénales ayant un plus mauvais pronostic [7,23]. La survie à 5 ans en cas d'envahissement ganglionnaire est mauvaise (28 à 32%) [6,7]. Il n'existe pas d'étude ayant évalué un traitement adjuvant après résection d'un adénocarcinome de l'intestin grêle. Une étude prospective internationale de phase III comparant une chimiothérapie adjuvante à une surveillance est actuellement en cours (Étude PRODIGE 33-BALLAD).

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

13.4.3.2. Stade I : T1-2, N0, M0

Référence

- Chirurgie seule.

13.4.3.3. Stade II : T3, T4, N0, M0

Référence

- Chirurgie seule.

Option

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

Essai

- PRODIGE 33- BALLAD stade I/II/III : randomisation entre chimiothérapie adjuvante (capécitabine /LV5FU2 ou CAPOX/FOLFOX) versus observation (coordonnateur : Pr T Aparicio).

13.4.3.4. Stade III : tout T, N1, M0

Références

- Pas de référence.

Options

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

Essai

- PRODIGE 33- BALLAD stade I/II/III : randomisation entre chimiothérapie adjuvante (capécitabine /LV5FU2 ou CAPOX/FOLFOX) versus observation (coordonnateur : Pr T Aparicio).

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 améliorerait la survie (12 mois vs 2 mois, $p = 0,02$) [7]. En raison de la rareté de la pathologie, peu d'études, essentiellement rétrospectives, ont évalué différents protocoles de chimiothérapie. Une série sur 8 patients traités par 5FU en perfusion continue a rapporté une survie globale de 13 mois [24], une autre série sur 20 patients a rapporté 14 mois de survie globale avec un traitement par une association 5FU et sels de platine (principalement cisplatine) [25]. Une étude prospective sur 38 patients a évalué une association 5FU-adriamycine-mitomycine dont les résultats ont été décevants avec une survie globale de 8 mois [26]. Une étude rétrospective sur 83 patients atteints d'adénocarcinome de l'intestin grêle ou ampillaire a suggéré que la survie était meilleure avec l'association 5FU + sels de platine qu'avec 5FU sans sel de platine (survie médiane 17,0 vs 12,7 mois) [28]. Récemment, une série rétrospective multicentrique française a inclus 95 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) [27]. Enfin, une étude prospective a rapporté des résultats encourageant de l'association oxaliplatine + capécitabine chez 30 patients avec 52 % de réponses objectives [29]. Dans la cohorte NADEGE, la chimiothérapie de 1^{ère} ligne était le FOLFOX dans 80% des cas, FOLFIRI dans 12% et LV5FU2 dans 5% (Aparicio T, et al. NADEGE prospective cohort demographic data of 335 patients with small bowel adenocarcinomas. European Cancer Congress 2013 ; A2466).

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 (30).

En cas de carcinose péritonéale, la péritonectomie avec chimio-hyperthermie intra péritonéale est à réserver aux centres experts. Cette procédure lourde et non encore standardisée ne s'adresse qu'à des malades sélectionnés en bon état général, chez qui la carcinose est macroscopiquement résécable (31).

13.4.4.1. Référence

- Pas de référence.

13.4.4.2. Options

- Association fluoropyrimidine, comme le 5FU ou la capécitabine, + oxaliplatine ou cisplatine [25,27,28,29] (*accord d'experts*).
- En cas de contre-indication au cisplatine et à l'oxaliplatine : LV5FU2 (*accord d'experts*).

13.5. SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

Les principaux sites de récurrences à distances sont le foie et le poumon [22].

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.
- Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans.

13.5.1.1. Au cours d'une chimiothérapie palliative

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

13.6. DEPISTAGE D'AUTRES CANCERS

13.6.1. HNPCC (syndrome de Lynch) : cf. Cancer colique non métastatique

13.6.2. Polypose adénomateuse familiale : cf. Cancer colique non métastatique

13.7. DEPISTAGE DE PATHOLOGIE ASSOCIEE

13.7.1. Maladie cœliaque

Endoscopie digestive haute avec biopsies de grêle.

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

13.7.2. Maladie de Crohn

Coloscopie, gastroscopie, entéroscanner.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aparicio T, Zaanan A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, Locher C, Afchain P. Small bowel adenocarcinoma : Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. Dig Liver Dis 2014 ; 46 : 97-104.

2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Green PH, Jabry B. Celiac disease and other precursors to small-bowel malignancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 625-39
10. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-1435
11. 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
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001;91:854-862
13. 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
14. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer 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
15. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-laht IM, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer

- (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64: 430-3
16. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988;1:1149-1151
 17. 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
 18. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453.
 19. 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
 20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. Zar N, Holmberg L, Wilander E, Rastad J. Survival in small intestinal adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A:2114-2119
 24. 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
 25. 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
 26. 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
 27. Zaanen 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
 28. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, 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
 29. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin 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.
 30. Zaanen A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiot 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.

31. 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.