

EN DIRECT DE VIENNE

Actualités en oncologie digestive

➔ **Leslie Rinaldi**

(✉) CHU Saint-Étienne

E-mail : leslie.rinaldi@gmail.com

Cette mise au point, bien que loin d'être exhaustive, a pour objectif de présenter les différentes études intéressantes de cette édition viennoise 2014 de l'UEGW. Les communications ont été bien sûr « concurrencées » par l'ESMO qui a eu lieu très récemment à Madrid.

Cancer colo-rectal (CCR)

En 25 ans, le traitement du CCR non métastatique a évolué d'une chirurgie seule à l'association d'une chimiothérapie (CT) adjuvante permettant des taux de guérison et de survie à 5 ans en nette augmentation (> 50 % de survie à 5 ans). En particulier, la CT adjuvante des cancers coliques stades III a apporté un gain de 20 % de guérison. Pour le cancer du rectum, la radio-chimiothérapie (RTCT) a permis, non seulement un gain de guérison, mais également de qualité de vie avec une chirurgie devenant mini-invasive et de moins en moins mutilante.

En situation métastatique, le CCR a d'abord profité des bi, voire tri, CT puis de l'utilisation des thérapies ciblées, anti-angiogéniques et anti-EGFR. La restriction d'utilisation des anti-EGFR (Erlitinib® et Vectibix®) aux tumeurs K-Ras sauvage puis « tout-Ras » sauvage laisse supposer une évolution vers un traitement « à la carte ». À l'ESMO 2014 est apparue la notion innovante de choix du type et du nombre de molécules en fonction de l'agressivité tumorale, en particulier pour les tumeurs agressives B-Raf mutées.

Devant ces multiples choix thérapeutiques, la relation « médecin-malade » évolue d'une relation verticale à une relation horizontale prenant en compte, non seulement l'état du patient, le stade de sa maladie et les caractéristiques tumorales, mais aussi sa qualité de vie et son souhait vis-à-

vis des effets secondaires potentiels des CT et d'éventuelles pauses ou allègements thérapeutiques.

Dépistage cancer colorectal

En Europe, le dépistage des CCR est réalisé, soit par test Hémocult, soit par recto-sigmoïdoscopie souple (RSS), soit par coloscopie. Deux études intéressantes ont été présentées.

Au Royaume-Uni, une RSS systématique est proposée dès 55 ans. Une coloscopie totale est proposée si la RSS de dépistage découvre un des éléments suivants : polype dans le côlon gauche > 10 mm, plus de 3 adénomes, composante vilieuse, adénome en néoplasie (dysplasie) de haut grade, ≥ 20 polypes hyperplasiques > 3 mm au-delà du rectum. Afin de valider ce type de dépistage, 1 426 patients asymptomatiques ont subi une coloscopie au cours de laquelle il a été recherché : d'une part les critères précédemment décrits sur le rectum, sigmoïde et côlon gauche, et d'autre part, la présence de lésions sur le côlon proximal. Cette étude néerlandaise [1] a donc permis d'évaluer les valeurs prédictives, positive et négative (VPP et VPN) de la RSS pour les lésions colorectales proximales. Si ces participants avaient été examinés seulement par RSS, 117 des 1 426 (8,2 %) auraient été dirigés vers une coloscopie. Pour 59 % d'entre eux, aucune lésion n'aurait été retrouvée dans le côlon proximal. Pour 81,3 % des 1 309 patients qui n'auraient pas réalisé de coloscopie, le côlon proximal n'aurait pas présenté de lésion s'ils avaient eu un examen complet. Pour les autres (18,7 %) une lésion aurait été manquée : néoplasie avancée et adénomes en dysplasie de bas grade pour respectivement 1,5 % et 16,6 % de la population testée. La VPP de la RSS pour la détection de lésion était donc de 41 % et sa VPN de 81 %. Pour la détection de CCR (ou néoplasie de haut grade) dans le côlon proximal, la VPP

de la RSS était de 6 % et la VPN de 99 %. Dans le cadre du dépistage des CCR, les VPP du test Hémocult et de la RSS sont similaires, par contre la VPN de la RSS, dans cette étude, laisse rêveur... mais quelle serait l'acceptabilité de la RSS en France et la longueur du côlon gauche examiné ?

L'arrivée en Europe des nouveaux tests immuno-histo-chimiques (TIHC) fécaux pour le dépistage du CCR pourraient être une solution dans les pays où l'accès à la coloscopie est limité ou précédé comme en France d'un test dans les selles. Une étude anglaise [2] a cherché à mettre en évidence les cancers d'intervalle (CI) à l'aide d'un taux seuil de 80 mg Hb/g de fèces. Un CI était défini par la survenue d'un CCR dans les 2 ans suivant le test négatif. Sur 30 894 TIHC réalisés sur les selles de personnes asymptomatiques de 50 à 75 ans, 909 (2,4 %) étaient positifs et 30 CCR ont été diagnostiqués chez les 786 patients ayant accepté la coloscopie. 31 CI ont été identifiés après TIHC négatifs soit un taux de 50,8 % de CI (31/30 + 31 CCR au total). Parmi ces 31 CI, 6 avaient des taux d'Hb fécale négatifs. L'abaissement du taux seuil d'Hb fécale à 10 mg Hb/g augmenterait le taux de positivité des TIHC de 2,4 % à 9,4 %, permettant de réduire le taux CI de 50 % à 37,7 %. En France, les tests immunologiques devraient remplacer, dans les mois à venir, le test Hemocult.

Dans le domaine de l'innovation, sachant que 30 variations génétiques à faible pénétrance sont connues pour être associées au CCR, une étude espagnole [3] s'est intéressée à l'implication de ces variations dans la prédisposition aux adénomes de haut risque (AHR). 1 326 patients porteurs d'AHR et 1 252 témoins ont été choisis à partir du programme de dépistage. 14 des 30 variations génétiques analysées ont montré une association significative pour les AHR. De plus, le risque de développer un AHR augmente avec le

nombre d'allèles à risque, avec une augmentation du risque de 2,3 chez les personnes porteuses de 17 allèles à risque. Ces résultats permettraient d'identifier un sous-groupe d'individus à un risque plus élevé d'AHR.

Take Home Messages : 1/ Pour le dépistage de masse du CCR, la coloscopie reste un examen dont les limites sont le risque de complication et son coût, 2/ La RRS et le TIHC sont les meilleurs moyens actuellement disponibles et les études actuelles portent sur les biomarqueurs sanguins et fécaux qui permettraient une meilleure sensibilité et compliance.

Traitement du cancer colorectal

Une série réalisée aux Pays-Bas [4] a étudié 1965 CCR pT1 dont 827 (42 %) traités par résection endoscopique avec (n = 567, 69 %) ou sans (n = 260, 31 %) chirurgie complémentaire *versus* 1 138 opérés d'emblée. L'objectif de cette étude était d'analyser la survie selon le type de traitement et les indications de chirurgie complémentaire. Celle-ci était plus fréquente pour les cancers coliques que ceux du rectum (71 % *vs* 63 %, p = 0.017). En analyse multivariée 2 facteurs de risque de reprise chirurgicale sont sortis : l'âge < 55 ans *vs* > 70 ans (OR = 1,95 ; IC [1,05-3,59]) et les cancers du côlon *vs* les cancers du rectum (OR=1,54 ; IC [1,11 à 2,15]). La survie globale à 5 ans était plus élevée chez les patients ayant subi une résection complémentaire (82 % *vs* 75 % ; p < 0.01). Le sexe féminin, le jeune âge, le statut socio-économique élevé et l'absence de comorbidité étaient associés de façon indépendante à une mortalité plus faible. Cette étude manque cependant de données histologiques précises concernant les sous types de CCR pT1 qui influencent le choix de résection complémentaire.

Le timing idéal de la CT adjuvante post-chirurgie du CCR et l'impact de son retard a largement été étudié. Cependant, bien qu'un délai post-opératoire de 8 semaines maximum soit communément appliqué, il reste sans réel consensus. Une belle étude a été réalisée à partir d'un registre anglais [5] sur 210 581 CCR opérés dont 40 479 (19,2 %) avaient reçu une CT dans les 24 semaines post-chirurgie. Parmi eux, 33 435 (82,6 %) l'avaient reçue dans un délai de 12 semaines. Débuter la CT après la 12^e semaine entraînait une

baisse modérée de la survie (HR = 1,39 ; IC [1,34 à 1,44], p < 0.001). La ré-intervention après résection était un facteur prédictif indépendant de retard à la CT adjuvante (HR = 2,22 ; IC [1,98 à 2,48], p < 0.001).

Take Home Messages : Chez les patients ayant présenté des complications post-opératoires, un délai maximum de 12 semaines pourrait être un « cut-off » approprié autorisant l'initiation d'une CT adjuvante tout en maintenant un bénéfice sur la survie.

Cancer du rectum

Épidémiologie du cancer du rectum

Une étude descriptive française réalisée dans le Finistère [6] a évalué l'incidence de l'adénocarcinome du rectum et l'impact des traitements néo-adjuvants sur la survie entre 1990 et 2009. Au cours des dernières décennies, l'évolution thérapeutique concerne la résection systématique du mésorectum et l'utilisation de la radiochimiothérapie (RTCT) néo-adjuvante. L'incidence du cancer du rectum n'a pas changé de manière significative au cours de la période d'étude (1990-1994 : 7,51 +/- 0,33 ; 2005-2009 : 7,97 +/- 0,32 pour 100 000 habitants). Un changement significatif dans la distribution des stades de cancer a été noté (p = 0,04) : la proportion de stade IV est passée de 16,4 % à 21,6 %. La proportion de patients ayant reçu une RTCT néo-adjuvante a significativement augmenté pour les stades II et III de 23 % à 55 %. Les taux de survie sont significativement supérieurs (p = 0.00005) avec la plus forte augmentation dans les stades III où la survie à 5 ans est passée de 29,3 % à 65,4 %.

Traitement du cancer du rectum

L'édition viennoise 2014 de l'UEGW apporte des données qui pourraient permettre une chirurgie moins mutilante dans certains cancers du rectum.

Une étude publiée en 2014 dans *Journal of Clinical Oncology* [7] trouve, de façon significative, que l'importance de la régression tumorale grâce à la RTCT pré-opératoire, permet d'améliorer la survie sans progression

(SSP) (p = 0,008) ainsi que l'incidence cumulative d'apparition de métastases (p = 0,006). Une autre étude publiée dans le *British Journal of Surgery* [8] montre que la taille tumorale est un facteur pronostic indépendant de la SSP. L'ensemble des études convergent vers la nécessité d'évaluer la réponse tumorale après RTCT pour apprécier le pronostic et éventuellement modifier le type d'exérèse : la combinaison échocendoscopie + séquences IRM de diffusion pourrait être l'association de choix.

Malgré les progrès thérapeutiques, la chirurgie du cancer du rectum reste une chirurgie parfois mutilante avec risque de séquelles fonctionnelles importantes. Une petite série italienne [9] de 37 patients pourrait orienter vers une chirurgie moins délabrante dans le cancer du rectum grâce aux performances de l'IRM. Les 37 patients ont été évalués par une IRM 3T avant, pendant et après la RTCT. Tous les patients ont subi une chirurgie post-RTCT avec exérèse du mésorectum. L'évaluation en IRM déterminée par le rapport fibrose/tumeur était classé en 4 catégories en fonction du pourcentage de fibrose (1 < 25 %, 2 < 50 %, 3 < 75 %, 4 = 100 % de fibrose). Une réponse pathologique complète a été observée uniquement chez les 17 patients classés en régression tumorale de catégorie 4 (= 100 % fibrose) avec une VPN de 100 %. Les 20 patients de catégorie 1, 2 et 3 étaient en réponse partielle sur l'anatomo-pathologie. Seule la régression tumorale de catégorie 4 en IRM est un indicateur précis de réponse complète après RTCT dans le cancer du rectum.

Take Home Messages : 1/ la taille tumorale et l'importance de la régression tumorale pré-opératoire influencent le SSP. 2/ Si les données de l'étude italienne sont confirmées dans une étude prospective, l'IRM de diffusion pré, per et post RTCT pourrait permettre, chez les très bons répondeurs, des résections limitées ou au moins réduire le délai entre la RTCT et la chirurgie.

Traitement des métastases hépatiques résécables des CCR

Un symposium sur le traitement des métastases hépatiques du CCR a permis une bonne mise au point. La question de la meilleure chimiothérapie d'induction avant résection reste ouverte.

Plusieurs études ont déjà prouvé que la chirurgie des métastases hépatiques permettait une amélioration de la SG avec des survies pouvant aller jusqu'à 20 % à 10 ans [10] et ceci même au-delà de 70 ans [11]. Le suivi à long terme de l'essai de l'EORTC de 2008 montre que la CT péri-opératoire par folfox4 a permis de gagner + 8,7 mois de médiane de SG et + 4,1 % de survivants à 5 ans, cependant, par manque de puissance, ces résultats n'étaient pas significatifs [12].

Une étude publiée cette année a trouvé qu'une CT péri-opératoire intensifiée par cetuximab dans les CCR Kras sauvage dégrade la SSP (RR = 1,48 ; IC = [1,04-2,12]) et la SG (RR = 1,49 ; IC = [0,86-2,60]) [13].

En poolant les 2 grands essais de 2008 de chirurgie des métastases hépatiques, Mitry a montré [14] qu'en analyse multivariée le facteur qui influençait la SSP et la SG était la réalisation d'une CT adjuvante périopératoire avec respectivement un $p = 0,0266$ et $p = 0,046$.

Parmi les nouveautés, le recul est insuffisant pour la RT stéréotaxique, qui paraît apporter un contrôle local intéressant, en alternative à la radiofréquence, voire la chirurgie, pour une toxicité acceptable.

Take Home Messages : *Pas de grand scoop à Vienne pour le traitement des métastases hépatiques.*

Cancer pancréas

L'adénocarcinome du pancréas (ADKP) a un pronostic effroyable du fait de son diagnostic à un stade souvent tardif avec une survie à 5 ans entre 3 et 6 % !

Dépistage du cancer du pancréas

La recherche de population à haut risque d'ADKP entrant dans un programme de dépistage intensif pourrait permettre un diagnostic de lésions pré-cancéreuses ou d'ADKP à un stade précoce.

Une étude néerlandaise [15] a comparé des pièces opératoires d'ADKP de patients atteints d'ADKP familiaux ($n = 16$) versus d'ADKP sporadiques ($n = 19$) et quantifié les néoplasies intra-épithéliales pancréatiques (NIP ou PanIN) et les TIPMP. Une différence significative a été observée dans le nombre moyen de lésions pré-néoplasiques (9,3 contre 2,7 ; $p = 0.04$).

Une autre étude [16] s'est intéressée au retentissement psychologique des examens répétés pour le dépistage de l'ADKP dans une population à haut risque d'ADKP héréditaires de 151 sujets suivis pendant 3 ans. Le taux de participation a été de 93 %, résultat exceptionnel dans ce type d'étude ! Au final, le fardeau psychologique de cette surveillance répétée du pancréas semble tolérable avec une moyenne de 90 % des personnes à risque élevé qui ne sont pas gênées par l'IRM et échocardiographie annuelle.

Take Home Messages : *1/ La recherche de lésions pré-néoplasiques (PanIN en cas de chirurgie limitée et TIPMP) dans une population à haut risque d'ADKP pourrait améliorer le dépistage. 2/ Leur surveillance annuelle par IRM et échocardiographie semble acceptée par ces patients.*

Traitement du cancer du pancréas

Pendant de nombreuses années, le Gemzar® en monothérapie était la seule molécule validée pour l'ADKP ; depuis 2011, de nouvelles chimiothérapies redonnent un peu d'espoir thérapeutique.

Pour les ADKP métastatiques, l'étude de Conroy *et al.* [17] a permis d'apporter une alternative au Gemzar® pour des patients sélectionnés avec le Folfirinox, puis, l'étude de Von Hoff en 2013 [18] a montré que l'ajout de nab-Paclitaxel (Abraxane®) au Gemzar® améliore la survie. Ces bons résultats de chimiothérapie peuvent-ils être extrapolés au traitement des formes localement avancées, voire au traitement néoadjuvant ? D'autant plus que les essais FFD 2000-01 [21], LAP07 et la CONKO 007 sont défavorables pour la RTCT de clôture pour les ADKP localement avancés.

Une étude rétrospective [19] a inclus 27 patients atteints de cancer du pancréas borderline (CPBL) (Classification du National Comprehensive Cancer Network) qui ont subi une résection avec ou sans CT néo-adjuvant et 53 patients atteints de cancer localement avancé mais résécable (CPLA) opérés entre 2001 et 2012. Ceux atteints de CPBL ont été divisés en trois groupes : 1/ cancer avec empreinte marquée sur la veine mésentérique supérieure ou la veine porte ou une occlusion courte veineuse opérée d'emblée (CPBL-V(-) ; $n = 10$), 2/ cancer

engainant l'artère mésentérique supérieure (AMS) < 180 degrés opérés d'emblée (CPBL-A(-) ; $n = 9$) et 3/ cancer engainant l'AMS < 180 degrés opérés après CT néo-adjuvant (CPBL-A(+) ; $n = 8$). Le taux de résections R0 était de 50 % pour les patients CPBL-V(-), de 56 % pour les patients CPBL-A(-), et 88 % pour les patients CPBL-A(+). Bien que le taux de résection R0 des CPBL-A(+) soit supérieur à celui des deux autres groupes, la différence n'était pas significative. La SG médiane des CPBL-A(+) était de 52 mois, donc nettement meilleure que celle des CPBL-A(-) (= 27 mois, $p = 0.0345$) ou des CPBL-V(-) (= 8 mois, $p = 0.0192$). Le groupe CPBL-A(-) avait une médiane de SG significativement plus favorable par rapport à celle du groupe CPBL-V(-) (= 29 mois versus 8 mois, $p = 0.0345$).

Des études sont aussi en cours pour évaluer la RTCT en néo-adjuvant dans les formes localement avancées : NEOPA et PREOPANC.

Take Home Messages : *Les ADKP border line avec engainement de l'AMS pourraient donc bénéficier d'une CT néo-adjuvante. Lorsque l'invasion de l'axe mésentérico-porte est très probable (déformation ou occlusion), une résection initiale semble à éviter car la survie est très mauvaise. Ces données importantes doivent être confirmées par un essai randomisé prospectif.*

TIPMP

Une étude portant sur 120 TIPMP des canaux secondaires opérés entre 2006 et 2014 [20] a cherché à déterminer les facteurs prédictifs de malignité et leur valeur diagnostique dans une cohorte monocentrique. Les dossiers ont été étudiés pour chercher les arguments qui permettent de prédire la malignité selon les Guidelines de 2012 de Sendai. Cette cohorte comprenait 65 hommes et 55 femmes. Parmi les 120 patients, 89 (74,1 %) avaient déjà eu au moins une indication chirurgicale (selon les critères de Sendai), 23 avaient été opérés pour le soulagement des symptômes, 5 en raison de leurs antécédents familiaux de cancer du pancréas et 3 pour leur multifocalité. 36/120 patients avaient une tumeur maligne. Parmi les 89 patients (Sendai positif), 34 avaient une tumeur maligne (sensibilité = 94,4 %, spécificité = 34,5 %). Les 31 autres patients Sendai-négatif avaient une tumeur bénigne (29/31, soit 93 %) et seulement 2 fois une

TIPMP en dysplasie de haut grade. Les patients atteints de tumeurs malignes avaient significativement plus de critères pour la résection que ceux atteints de TIPMP avec dysplasie faible ou modérée (2,06 +/- 0,98 vs 0,99 +/- 0,95, p = 0,001). Les analyses univariées et multivariées ont permis de préciser les facteurs de risque de malignité : ictère obstructif (p = 0,002), nodule mural de diamètre médian de 10 mm (p = 0,005), épaissement mural (p = 0,019) et dilatation du canal Wirsung de 5 à 9 mm (p = 0,004). L'âge, des antécédents familiaux de cancer du pancréas, un antécédent de pancréatite aiguë, la multifocalité et la taille des kystes > 30 mm n'étaient, dans cette étude, pas statistiquement associés à la malignité.

Take Home Messages : Cette étude conclut donc que les recommandations de Sendai communément appliquées augmentent les indications chirurgicales en raison de leur forte sensibilité mais d'une faible spécificité puisque 62 % des patients réévalués étaient en fait porteurs de simple dysplasie de grade bas ou modéré. La taille des kystes au seuil de plus de 3 cm retenue comme indication chirurgicale par de nombreuses équipes n'était pas ici associée à la malignité.

Cholangiocarcinome (CCK)

Drainage

La question du drainage biliaire préopératoire dans les tumeurs de Klatskin a fait l'objet d'une étude américaine [21], certes rétrospective, mais intéressante sur le choix du drainage biliaire préopératoire entre abord endoscopique et percutané. L'ensemble des 288 patients a initialement subi un drainage biliaire endoscopique (CBE). 108 patients (38 %) ont dû bénéficier d'un drainage biliaire trans-hépatique percutané (DBTP) avant la chirurgie. Le modèle permettant de prédire la nécessité d'un DBTP complémentaire au drainage endoscopique préopératoire a identifié trois sous-groupes : les patients avec un risque faible de 7 %, ceux avec un risque modéré de 40 % et ceux avec un risque élevé de 62 %. Le groupe à haut risque était composé de patients avec l'obstruction des voies biliaires droites ou bilatérales avec une bilirubine totale supérieure à

150 mmol/L. Ce modèle de prédiction avait une bonne discrimination (aire sous la courbe 0,74).

De plus, une étude multicentrique de grand effectif datant de 2009 avait montré que les résultats opératoires étaient améliorés par un drainage préopératoire uniquement pour les résections hépatiques prévoyant de laisser moins de 30 % de foie résiduel. Enfin, une méta-analyse de 11 publications [22] a montré que le drainage préopératoire ne réduisait pas la mortalité, ni ne modifiait la durée d'hospitalisation de taux de décès, donc sans bénéfice clinique évident.

Take Home Messages : La bilirubine élevée associée à l'obstruction des voies biliaires droites ou bilatérales semble être un critère orientant vers un drainage biliaire percutané.

Traitement

Si l'association gemcitabine-sels de platine est reconnue comme CT de première ligne métastatique, aucune seconde ligne n'est reconnue de façon consensuelle pour les CCK.

Une large étude descriptive [23] a montré que parmi 603 patients ayant été traités par gemcitabine-platine en 1^{re} ligne, seulement 196 patients ont reçu une CT de 2nde ligne avec 22 (12 %) réponses partielles et 70 (38 %) maladies stables. Les médianes SSP et la SG étaient de 3,2 et 6,7 mois sans différence en fonction du type de CT, ce qui signifie qu'il n'y avait aucun bénéfice à associer une autre CT au 5 FU. En analyse multivariée, le PS 2-3, le taux de bilirubine et taux de CA19 étaient significativement associés à une SSP et une SG plus courtes. Un grade de toxicité 3-4 a été observé chez 32 % des patients (neutropénie : 33 %, diarrhée : 17 %).

Take Home Messages : Si une CT de seconde ligne est proposée, celle-ci doit reposer sur le 5 FU seul.

Cancer gastrique

La surveillance endoscopique après résection des cancers gastriques ne fait l'objet d'aucun consensus.

Une étude japonaise [24] a été menée sur 60 cancers gastriques d'intervalle. À partir des enregistrements des endoscopies de surveillance consi-

dérées comme normales, les auteurs ont conclu que la plupart des lésions repérées conduisant à un stade précoce de cancer gastrique sont inchangées en 2 ans. Par contre après 3 ans, elles passent à un stade avancé ou non résécable. L'intervalle de surveillance endoscopique des cancers gastriques à adopter serait donc de 2 ans.

Take Home Messages : Une surveillance endoscopique tous les 2 ans semble suffisante après résection partielle de cancers gastriques dans cette série asiatique.

Polypes duodénaux

La polypose associée aux mutations MYH (PAM) est une maladie autosomique récessive rare qui, comme la polypose adénomateuse familiale (PAF), prédispose à la survenue d'adénomes colorectaux et duodénaux. Cependant, la polypose duodénale est moins fréquente dans les PAM (25 %) que dans les PAF (90 %). La justification de la même surveillance, qui est actuellement la règle, pour les deux syndromes de polypose est donc discutable.

Cette étude londonienne [25] descriptive et rétrospective réalisée sur 67 patients atteints de PAM confirme la moindre fréquence des polypes duodénaux : 36 % contre 90 %. De plus, la survenue d'adénomes se fait à un âge plus tardif (comme le diagnostic de PAM), et le nombre de polypes est moindre : entre 1 et 4 en moyenne.

Take Home Messages : Un délai plus long entre deux FOGD semble donc possible pour la surveillance de la polypose liée au MYH.

Références

1. Van Doorn SC, Bevan R, Kuipers EJ, Rees C, Dekker E. OPI20 Positive predictive value of flexible sigmoidoscopy screening for proximally located colon lesions.
2. Digby J, Fraser CG, Carey FA, Lang J, Steele RJ. OPO52-LB4 Interval cancers using a faecal immunochemical test for haemoglobin when colonoscopy capacity is limited.
3. Andreu M, Abuli A, Castells A, Bujanda L, Lozano JJ, Bessa X, Hernandez C, Ivaréz-Urturi ACA, Pellise M, Hijona E, Buron A, Macia F, Grau J, Guayta R, Castellvi S. OPO31 Genetic variants associated with colorectal cancer and adenoma susceptibility.
4. Belderbos TD, van Erning FN, de Hingh IH, van Oijen MG, Moons LM, Lemmens VE,

- Siersema PD. OP311 Additional surgical resection after endoscopic removal of T1 colorectal carcinoma is associated with improved overall survival.
5. Nachiappan S, Askari A, Mamidanna R, Munasinghe A, Currie A, Stebbing J, Faiz O. OP052-LB6 Adjuvant chemotherapy following colorectal cancer resection - what timeframe constitutes a delay and how does this impact overall survival?
 6. Deniel MC, Cariou M, Nousbaum J-B, Robaszekiewicz M. OP310 Incidence of rectal adenocarcinoma and impact of neoadjuvant treatments on patients survival between 1990 and 2009 in the district of finistere.
 7. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, Becker H, Ghadimi M, Mrak K, Merkel S, Raab HR, Sauer R, Wittekind C, Rödel C. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1554-62.
 8. Merkel S, Weber K, Schellerer V, Göhl J, Fietkau R, Agaimy A, Hohenberger W, Hermanek P. Prognostic subdivision of ypT3 rectal tumours according to extension beyond the muscularis propria. *Br J Surg.* 2014;101(5):566-72.
 9. Rengo M, Caruso D, De Cecco CN, Bellini D, Laghi A. OP032 Evaluation of rectal cancer response to therapy: role of magnetic resonance tumor regression grade (mr-trg) to predict pathological complete response.
 10. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4575-80.
 11. Di Benedetto F, Berretta M, D'Amico G, Montalti R, De Ruvo N, Cautero N, Guerrini GP, Ballarin R, Spaggiari M, Tarantino G, Di Sandro S, Pecchi A, Luppi G, Gerunda GE. Liver resection for colorectal metastases in older adults: a paired matched analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2282-90.
 12. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Mauer M, Tanis E, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):208-15.
 13. Primrose JN. Cetuximab for resectable colorectal liver metastasis: new EPOC trial-author's reply. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):601-11.
 14. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, Torri V, Elias D, O'Callaghan C, Langer B, Martignoni G, Bouché O, Lazorthes F, Van Cutsem E, Bedenne L, Moore MJ, Rougier P. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4906-11.
 15. Harinck F, Boersma F, Konings I, Fockens P, van Hoof J, Dijkgraaf M, Dinjens W, Biermann K, Bruno M. OP229 Clinicopathological characteristics of pancreatic resection specimens of inherited/familial versus sporadic pancreatic ductal adenocarcinoma.
 16. Konings I, Sidharta G, Harinck F, Aalfs C, Poley JW, Smets E, Wagner A, Fockens P, van Rens A, van Hoof J, Bruno M, Bleiker E. OP231 Repeated pancreatic surveillance in high risk individuals for pancreatic cancer: the psychological burden on behalf of the Dutch research group on pancreatic cancer surveillance in high risk individuals.
 17. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.
 18. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjulandini SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanaathan RK, Tabernero J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med.* 2013;369(18):1691-703.
 19. Satoh D, Shiozaki Y, Araki H, Yoshida K, Matsukawa H, Okajima M, Ninomiya M. OP232 Efficacy of neoadjuvant therapy in borderline resectable pancreatic cancer with abutment of the superior mesenteric artery.
 20. Pérez-Cuadrado Robles E, Cros J, Vullierme MP, Muller N, Rebours V, Maire F, Sauvanet A, Hammel P, Aubert A, Hentic O, Lévy P, Ruszniewski P. OP052-LB2 Features predicting malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.
 21. Wiggers J, Groot Koerkamp B, Gonen M, van Dieren S, Rauws E, Schattner M, van Delden O, Brown K, Allen P, Busch O, D'Angelica M, Dematteo R, Gouma D-J, Kingham P, Jarnagin W, van Gulik T. OP052-LB3 Preoperative biliary drainage in perihilar cholangiocarcinoma: identifying patients that benefit from immediate percutaneous instead of endoscopic drainage.
 22. Liu F, Li Y, Wei Y, Li B. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review. *Dig Dis Sci.* 2011;56(3):663-72.
 23. Briau B, Dahan L, De Rycke, Boussaha T, Vasseur P, Tougeron D, Leconte T, Coriati R, Bachet J-B, Claudez P, Zaanani A, Soibinet P, Desrame J, Bidault A, Trouilloud I, Mary F, Locher C, Marthey L, Cacheux W, Lievre A. OP233 Second-line chemotherapy for advanced biliarytract cancer after failure of gemcitabine plus platinum: results of an ageo multicenterretrospective study.
 24. Yamashita K, Arimura Y, Onodera K, Isshiki H, Murakami K, Saito M, Shinomura Y. OP027 Interval gastric cancers: precise review of past endoscopic images, clinicopathological features and microsatellite instability.
 25. Walton S-J, Clark S, Latchford A. OP029 Duodenal polyposis outcomes in myh-associated polyposis.