

# Small Bowel Neoplasm

อุไรวรรณ อัครวณิชศักดิ์

หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลรามารินทร์

## บทนำ

เนื้องอกลำไส้เล็กเป็นโรคที่พบได้น้อย พบได้ประมาณ 3% ของเนื้องอกทางเดินอาหารทั้งหมด การวินิจฉัยมักทำได้ค่อนข้างช้า เพราะผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะมาด้วยอาการที่ไม่เฉพาะเจาะจง จึงมักพบเนื้องอกเมื่ออยู่ในระยะท้ายของโรค ซึ่งส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาน้อยลงไปด้วย

ผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกลำไส้เล็กมักจะมาด้วยอาการปวดท้องเป็นๆ หายๆ มีอาการของลำไส้อุดตันโดยที่ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติผ่าตัดหน้าท้องหรือเคยเป็นโรคลำไส้อักเสบมาก่อน อาจมาด้วยอาการของลำไส้กลืนกัน (intussusception) ซึ่งปกติมักพบในเด็ก แต่กรณีนี้พบในผู้ใหญ่ หรืออาจมาด้วย obscure GI bleeding เป็นต้น

เนื้องอกลำไส้เล็กสามารถแบ่งตามพยาธิสภาพได้หลายชนิด กลุ่มที่เป็นเนื้องอกไม่ได้เป็นมะเร็ง (benign) เช่น lipoma และ adenoma เป็นต้น และกลุ่มเนื้องอกที่เป็นมะเร็ง เช่น adenocarcinoma, lymphoma และ sarcoma เป็นต้น การรักษาลำหรับเนื้องอกแต่ละชนิดก็แตกต่างกันไป ดังจะกล่าวต่อไป

## ระบาดวิทยา (Epidemiology)

เนื้องอกลำไส้เล็กแต่ละชนิดพบกระจายไปในแต่ละส่วนของลำไส้เล็กแตกต่างกัน จากการรวบรวมข้อมูลพบว่าเนื้องอกลำไส้เล็กชนิด adenocarcinoma มักจะพบที่ตำแหน่งลำไส้เล็กส่วน duodenum มากที่สุด เนื้องอกลำไส้เล็กชนิด carcinoid



มักพบที่ตำแหน่ง ileum และชนิด stromal tumor และ lymphoma สามารถพบได้ตลอดลำไส้เล็ก<sup>1,2</sup>

ในประเทศไทยมีการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราชในปี ค.ศ. 2005-2009 รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเลือดออกจากทางเดินอาหารที่เป็น obscure GI bleeding<sup>3</sup> โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการทำ capsule enteroscopy พบว่ามีสาเหตุมาจากเนื้องอกของลำไส้เล็ก (small bowel tumor) ถึง 13% จากผู้ป่วยที่รวบรวมทั้งหมด 103 คน

ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่ามะเร็งลำไส้เล็กพบได้น้อยกว่า 0.5% ของมะเร็งทั้งหมด โดยอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกแต่ละชนิดที่เกิดในลำไส้เล็กก็จะแตกต่างกัน เช่น อุตบัติการณ์การเกิดเนื้องอกมะเร็งลำไส้เล็กชนิด carcinoid พบมากขึ้นในประเทศอเมริกาในปี ค.ศ. 1985-2005 จาก 28% เพิ่มขึ้นเป็น 44% และอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกมะเร็งลำไส้เล็กที่เป็นชนิด adenocarcinoma ลดลงจาก 42% เป็น 33% ในขณะที่ช่วงเวลาเดียวกันพบเนื้องอกลำไส้เล็กชนิด stromal tumor และ lymphoma 17% และ 8% ตามลำดับ<sup>4</sup>

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเนื้องอกลำไส้เล็กคือ 65 ปี (60-68 ปี)<sup>5,6</sup> โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงในสัดส่วนประมาณ 1.5 ต่อ 1 และพบในชาวผิวดำมากกว่าผิวขาว<sup>7</sup>

## กลไกการเกิดโรคและปัจจัยกระตุ้นการเกิดโรค (Pathogenesis and predisposing factors)

สาเหตุที่แท้จริงของมะเร็งลำไส้เล็กยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ส่วนใหญ่ adenocarcinoma จะเจริญมาจาก adenoma โดยมีปัจจัยเสริมทางด้านพันธุกรรมที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงอริบายการเกิด adenoma-carcinoma sequence ร่วมด้วย<sup>8</sup> ในผู้ป่วยที่มี adenoma ขนาดใหญ่และบริเวณผิวมีลักษณะแบบ villous จะมีโอกาสเกิด adenocarcinoma สูงขึ้น<sup>9</sup> การที่ผิวของลำไส้เล็กเกิดการอักเสบแบบเรื้อรัง (chronic mucosal inflammation) สามารถกระตุ้นให้เนื้อเยื่อปกติเกิดการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็งได้โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบ (inflammatory bowel disease) ชนิด Crohn's disease จะเพิ่มโอกาสการเกิด



มะเร็งลำไส้เล็กได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในลำไส้เล็กมานานและมีพยาธิสภาพเป็นบริเวณกว้าง<sup>10-12</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า การรับประทานอาหารจำพวกเนื้อสัตว์ เนื้อแดง เนื้อสัตว์รมควัน อาหารเสริมและการดื่มแอลกอฮอล์ เพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งลำไส้เล็กมากขึ้น<sup>13,14</sup>

## อาการและอาการแสดง (Clinical presentations)<sup>15-19</sup>

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้เล็กมักจะแสดงอาการมากกว่าผู้ป่วยเนื้องอกลำไส้เล็กชนิดที่ไม่ใช่มะเร็ง<sup>15,19</sup> และผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่แสดงอาการมักจะเป็นผู้ป่วยเนื้องอกลำไส้เล็กที่มีสาเหตุจากมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะแสดงอาการไม่เฉพาะเจาะจง จึงส่งผลให้ได้รับการวินิจฉัยและรักษาช้า<sup>15</sup> ผู้ป่วยที่แสดงอาการมักจะมาด้วยอาการปวดท้อง โดยปวดเป็นๆ หายๆ ปวดบิด (intermittent pain and crampy) คลื่นไส้ อาเจียน เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร หรือเกิดภาวะลำไส้เล็กอุดตัน (intestinal obstruction) เป็นต้น (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยเนื้องอกลำไส้เล็กที่มีสาเหตุจากมะเร็งมักมาด้วยอาการปวดท้องและน้ำหนักลด ส่วนผู้ป่วยเนื้องอกลำไส้เล็กชนิดที่ไม่ใช่มะเร็งมักจะไม่แสดงอาการ (ตารางที่ 2)<sup>15-19</sup>

## มะเร็งลำไส้เล็กชนิด adenocarcinoma

เนื้องอกชนิดนี้พบได้ประมาณ 25-40% ของมะเร็งลำไส้เล็กทั้งหมด<sup>18</sup> โดย

ตารางที่ 1 อาการของผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกลำไส้เล็ก

อาการของผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกลำไส้เล็ก	ร้อยละ
ปวดท้อง	44-99
ปวดท้องบิดๆ เป็นๆ หายๆ	24-44
คลื่นไส้ อาเจียน	17-64
เลือดออกจากทางเดินอาหาร	23-41
อาการลำไส้อุดตัน	22-26



## ตารางที่ 2 อาการของเนื้องอกลำไส้เล็กชนิดที่ไม่ใช่มะเร็งและชนิดที่เป็นมะเร็ง

เนื้องอกลำไส้เล็กชนิดที่ไม่ใช่มะเร็ง (Benign lesions)	
อาการแสดง	ร้อยละ
ปวดท้อง	25
ลำไส้อุดตัน	20
เลือดออกจากทางเดินอาหาร	10-20
ไม่มีอาการ	<50
เนื้องอกลำไส้เล็กชนิดมะเร็ง (Malignant lesions)	
อาการแสดง	ร้อยละ
น้ำหนักลด	90-100
ปวดท้อง	80
ลำไส้อุดตัน	30
คลำก้อนได้	15
ลำไส้ทะลุ	10
เลือดออกจากทางเดินอาหาร	10
ตัวเหลืองตาเหลือง	2

พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ผู้ป่วยมีอายุประมาณ 50-70 ปี และมีแนวโน้มพบโรคนี้เร็วขึ้นในผู้ป่วย Crohn's disease<sup>20,21</sup>

ปัจจัยเสี่ยงมะเร็งลำไส้เล็กชนิด adenocarcinoma ได้แก่ ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer) ผู้ป่วยโรคลำไส้ที่มีสาเหตุทางพันธุกรรม (inherited syndromes) ทั้ง hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) และ familial adenomatous polyposis (FAP)<sup>21</sup>

ตำแหน่งของลำไส้เล็กที่พบมะเร็งชนิดนี้ได้บ่อยที่สุดคือ duodenum ยกเว้นผู้ป่วย Crohn's disease มักจะพบที่บริเวณ ileum ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกิดการอักเสบได้มาก โดยผู้ป่วย Crohn's disease ที่เป็นมานานๆ และมีรอยโรคเป็นบริเวณกว้าง จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งมากขึ้นตามลำดับ<sup>20,24-26</sup> ผู้ป่วย FAP



เพิ่มโอกาสเกิดมะเร็งชนิดนี้ได้บ่อยที่ตำแหน่ง duodenum ส่วนผู้ป่วยที่เป็น HNPCC จะเพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งชนิดนี้ได้ตลอดทั้งลำไส้เล็ก<sup>21</sup>

ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยจะมีอาการไม่เฉพาะเจาะจง อาการนำที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวดท้อง (ตารางที่ 3) และในผู้ป่วยบางรายพบภาวะลำไส้เล็กอุดตันร่วมด้วย<sup>22,23</sup>

### ระยะของโรค (Staging of small bowel adenocarcinoma)

สามารถแบ่งตามระบบ TNM system of the combined AJCC (American Joint Committee on Cancer) และ UICC (Union for International Cancer Control) ในปี 2010<sup>27</sup> (ตารางที่ 4)

### การรักษา

ขึ้นอยู่กับระยะของโรคดังนี้

#### 1. การผ่าตัด<sup>28-37</sup>

ในกรณีที่พยาธิสภาพอยู่เฉพาะจุด (localized) วิธีการผ่าตัดจะทำแบบ wide segmental surgical resection โดยพยายามเอาเนื้องอกออกให้ได้ free margin

1.1 ในกรณีที่พยาธิสภาพอยู่ในตำแหน่ง third และ fourth portions ของ duodenum วิธีการผ่าตัดจะทำแบบ tumor segmental resection จากบริเวณ third

#### ตารางที่ 3 อาการนำในผู้ป่วยที่เป็น small bowel adenocarcinoma

อาการนำ	ร้อยละ
ปวดท้อง	43
คลื่นไส้อาเจียน	16
ซีด	15
Overt GI bleeding	7
ดีซ่าน	6
น้ำหนักลด	3
อาการอื่นๆ หรือไม่มีอาการ	9

**ตารางที่ 4** Staging of small bowel adenocarcinoma

**Primary tumor (T)**

- Tx Primary tumor cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1a Tumor invades lamina propria
- T1b Tumor invades submucosa
- T2 Tumor invades muscularis propria
- T3 Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into the nonperitonealized perimuscular tissue (mesentery or retroperitoneum) with extension 2 cm or less
- T4 Tumor perforates the visceral peritoneum or directly invades other organs or structures (includes other loops of small intestine, mesentery, or retroperitoneum more than 2 cm, and abdominal wall by way of serosa; for the duodenum only, invasion of pancreas or bile duct)

**Regional lymph nodes (N)**

- Nx Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
- N2 Metastasis in four or more regional lymph nodes

**Distant metastasis (M)**

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

**Anatomic stage/ prognostic groups**

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage IIIA	Any T	N1	M0
Stage IIIB	Any T	N2	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

and fourth portions ของ duodenum จนถึงด้านซ้ายของ superior mesenteric artery โดยพยายามเอาเนื้องอกออกให้ได้ free margin

1.2 ในกรณีที่พยาธิสภาพไปถึงตำแหน่งลำไส้เล็กส่วนต้นและ second portion ของ duodenum วิธีการผ่าตัดจะทำแบบ pancreaticoduodenectomy ร่วมด้วย โดยพยายามเอาเนื้องอกออกให้ได้ free margin

1.3 ในกรณีที่พยาธิสภาพไปถึงตำแหน่ง distal ileum วิธีการผ่าตัดจะทำแบบ right colectomy ร่วมด้วย โดยพยายามเอาเนื้องอกออกให้ได้ free margin ปัจจุบันที่บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคไม่ดี<sup>36-39</sup> ได้แก่ ขนาดก้อนเนื้องอกใหญ่ มีการกระจายไปที่ผนังลำไส้ ต่อม้ำเหลืองและอวัยวะอื่นๆ หรือมีการกระจายเข้าหลอดเลือดและหลอดน้ำเหลือง (lymphovascular involvement) การผ่าตัดไม่ได้ free margin (positive resection margin) อยู่ในระยะ T4 และมีพยาธิสภาพเป็น poorly differentiated adenocarcinoma

## 2. Adjuvant therapy

ได้แก่ การฉายแสงและการให้ยาเคมีบำบัดหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดแล้ว โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เลือกมาให้การรักษาดังวิธีนี้ส่วนมากคือกลุ่มผู้ป่วยที่มีพยากรณ์โรคไม่ดี แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่สรุปได้ว่าการรักษาดังวิธีนี้จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้กับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้เล็ก

การให้ยาเคมีบำบัดหลังจากการผ่าตัด (adjuvant chemotherapy)<sup>40-42</sup> จะคล้ายคลึงกับกรณีของมะเร็งลำไส้ใหญ่ ยาเคมีบำบัดนำมาใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้เล็กที่มีการกระจายไปที่ต่อม้ำเหลืองจะใช้สูตรเดียวกับที่ใช้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่คือ oxaliplatin-based regimen<sup>43,44</sup>

รายงานการศึกษาก่อนหน้านี้จาก MOSAIC trial ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาสูตร oxaliplatin ร่วมกับการใช้ short-term infusional 5-FU และ leucovorin (เช่น FOLFOX) สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้มากกว่าการให้ยาสูตร 5-FU ร่วมกับ leucovorin เท่านั้น

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย มีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกันระหว่าง capecitabine (750 mg/m<sup>2</sup> สองครั้งต่อวัน เป็นระยะเวลา 14 วัน โดยให้

ทุก 21 วัน) และ oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> ในวันแรก โดยให้ทุก 21 วัน)

### 3. Neo-adjuvant chemoradiotherapy<sup>45,46</sup>

ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงถึงข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้เล็กที่ควรได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้ จึงให้พิจารณาเป็นรายผู้ป่วย ซึ่งมักจะเป็นผู้ป่วยที่มีโรคแบบ bulky หรือโรคที่มีลักษณะ locally advanced

จากการศึกษาที่ทำในผู้ป่วย localized duodenal adenocarcinoma จำนวน 32 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 2 ใน 11 รายได้รับการรักษาด้วย preoperative radiation therapy (RT) และ concurrent 5-FU-based chemotherapy ผลพบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองแบบ pathologic complete response

### 4. การให้ยาเคมีบำบัดแบบ systemic chemotherapy

พิจารณาให้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้เล็กที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผู้ป่วยที่อยู่ในระยะแพร่กระจาย (unresectable or metastatic adenocarcinoma)<sup>47-60</sup> สูตรมาตรฐานที่ใช้รักษาคือ 5-FU-based regimen หรือ 5-FU ร่วมกับ platinum drug พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสามารถมีเวลาการอยู่รอดได้ยืนยาวกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัด

### 5. การให้การรักษาแบบ biologic หรือ targeted therapies

ปัจจุบันยังมีการศึกษาน้อย<sup>61-63</sup>

### 6. การผ่าตัดแบบ metastatectomy or hepatic resection

ปัจจุบันยังมีการศึกษาน้อย<sup>64,65</sup>

### 7. การผ่าตัดแบบ cytoreductive surgery และการให้ยาแบบ intraperitoneal chemotherapy

มีบทบาทในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้เล็กที่พบว่ามีการแพร่กระจายไปในช่องท้อง (peritoneal carcinomatosis)<sup>66,67</sup>

## เนื้องอกลำไส้เล็กชนิดหลังสารประสาทและต่อมไร้ท่อ (Neuroendocrine tumors of the small bowel)

เนื้องอกลำไส้เล็กชนิดนี้สามารถหลังสารบางอย่างที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการได้





หลายอย่างขึ้นอยู่กับสารที่หลั่ง (active amines) ออกมาจากเนื้องอก ผู้ป่วยในบางรายจะพบภาวะ carcinoid syndrome ร่วมด้วย โดย 90% ของผู้ป่วยที่พบภาวะนี้ จะมีการแพร่กระจายของโรคแล้ว โดยเฉพาะแพร่กระจายไปที่ตับ

เราสามารถแบ่งกลุ่มเนื้องอกชนิดนี้เป็น 2 กลุ่มตามชนิดพยาธิสภาพ (ตารางที่ 5) ชนิดที่พบบ่อยคือ well differentiated type หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า carcinoid tumor เนื้องอกชนิดอื่นๆ ที่สามารถพบได้ ได้แก่ gastrinoma, somatostatinoma และ paraganglioma เป็นต้น<sup>68</sup>

เนื้องอกลำไส้เล็กชนิด gastrinoma มักจะพบบริเวณ duodenum มากที่สุด สามารถหลั่งสาร gastrin และทำให้เกิดกลุ่มอาการ Zollinger- Ellison syndrome ได้

ตารางที่ 5 ประเภทของเนื้องอกลำไส้เล็กชนิดหลั่งสารประสาทและต่อมไร้ท่อ

Differentiation	Grade	Mitotic count	Ki-67 index	Traditional	ENETS, WHO
Well differentiated	Low grade (G1)	<2 per 10 HPF	<3 percent	Carcinoid, islet cell, pancreatic (neuro) endocrine tumor	Neuroendocrine tumor, Grade 1
	Intermediate grade (G2)	2-20 per 10 HPF	3-20 percent	Carcinoid, atypical carcinoid, islet cell, pancreatic (neuro) endocrine tumor	Neuroendocrine tumor, Grade 2
Poorly differentiated	High grade (G3)	>20 per 10 HPF	>20 percent	Small cell neuroendocrine carcinoma Large cell neuroendocrine carcinoma	Neuroendocrine carcinoma, Grade 3, small cell Neuroendocrine carcinoma, Grade 3, large cell

## Small bowel carcinoid tumor

เนื้องอกชนิดนี้เจริญมาจาก “Argentaffin cells of the crypts of Lieberkühn” โดยจัดเป็นเซลล์ชนิด well-differentiated ของ neuroendocrine tumors เนื้องอกจะโตขึ้นอย่างช้าๆ และมากกว่า 50% พบในลำไส้เล็กส่วน distal ileum ที่ตำแหน่ง 60 ซม.จาก ileocecal valve พบเนื้องอกชนิดนี้ในผู้ป่วยอายุ 20-80 ปี ส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการและตรวจพบโดยบังเอิญ เนื้องอกมี low malignant potential

ในผู้ป่วยที่แสดงอาการมักจะมาด้วยอาการปวดท้องจากการกดเบียดของก้อนเนื้อ (mass effect) หากอยู่ในระยะแพร่กระจายสามารถทำให้เกิดกลุ่มอาการ carcinoid syndrome ได้ ก้อนเนื้องอกสามารถทำให้เกิดลำไส้อุดตันได้ประมาณ 25%

การวินิจฉัยมักพบขณะทำการส่องกล้องในตำแหน่งที่มีก้อน ซึ่งจะพบก้อนมีลักษณะแน่น (firm) อยู่ในเยื่อชั้น submucosa หรืออยู่ในชั้น mucosa ข้างใน ก้อนจะมีไขมันอยู่ค่อนข้างมาก โดยเนื้องอกนี้สามารถเจริญเติบโตเข้าไปแทรกแซงผนังลำไส้เล็กชั้น serosa ได้<sup>69,70</sup>

ตารางที่ 6 อาการตามระบบของกลุ่มโรค carcinoid syndrome

อวัยวะ	อาการ	เปอร์เซ็นต์ที่พบ	สารที่ปล่อยออกมาจากก้อน
ผิวหนัง	Flushing	85	Kinins, Histamine, Kallikreins, others
	Telangiectasia	25	
	Cyanosis	18	
	Pellagra	7	
ระบบทางเดินอาหาร	Diarrhea and cramping	75-85	Serotonin
หัวใจ	Valvular lesions		Serotonin
	<i>Right heart</i>	40	
	<i>Left heart</i>	13	
ระบบทางเดินหายใจ	Bronchoconstriction	19	Unknown



## ตารางที่ 7 TNM staging for small bowel carcinoid tumor

### Primary tumor (T)

Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and size 1 cm or less (small intestinal tumors); tumor 1 cm or less (ampullary tumors)
T2	Tumor invades muscularis propria or size >1 cm (small intestinal tumors); tumor >1 cm (ampullary tumors)
T3	Tumor invades through the muscularis propria into subserosal tissue without penetration of overlying serosa (jejunal or ileal tumors) or invades pancreas or retroperitoneum (ampullary or duodenal tumors) or into the nonperitonealized tissues
T4	Tumor perforates visceral peritoneum (serosa) or invades other organs

For any T, add (m) for multiple tumors

### Regional lymph nodes (N)

Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph nodes metastasis

### Distant metastasis (M)

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

### Anatomic stage/ prognostic groups

Stage I	T1	N0	M0
Stage IIA	T2	N0	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
Stage IIIA	T4	N0	M0
Stage IIIB	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1



Carcinoid syndrome เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการที่เนื้องอกหลังสารซีโรโตนินและสารอื่นๆ ออกมา ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการต่างๆ (ตารางที่ 6) โดย 90% ของผู้ป่วยที่มีภาวะนี้จะพบว่าเนื้องอกอยู่ในระยะแพร่กระจายแล้ว โดยเฉพาะกระจายไปที่ตับ และพบว่า 47% ของผู้ป่วยที่มีเนื้องอกนี้จะมีขนาดของเนื้องอกโตกว่า 2 ซม. และมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น เช่น ตับ ปอด กระดูก เป็นต้น<sup>69,70</sup>

ระยะของโรค สามารถแบ่งตาม TNM staging systems ในปี 2010<sup>71</sup> ตามตารางที่ 7

## การรักษา Small bowel carcinoid tumor

### 1. การผ่าตัด (Surgery)<sup>72-78</sup>

การผ่าตัดจะใช้วิธี wide en bloc resection ร่วมกับการผ่าเอา mesentery และต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ข้างๆ ก้อนออกไปด้วย วิธีนี้ใช้ในเนื้องอก carcinoid ของลำไส้เล็กไม่ว่าจะมีขนาดใหญ่เท่าใดก็ตาม ซึ่งเชื่อว่าจะช่วยควบคุมการกระจายของเนื้องอกได้มากกว่า โดยเฉพาะการผ่าตัดที่ได้ R0 resection และจากการผ่าตัดพบว่า 40% ของผู้ป่วยที่มี midgut carcinoid จะพบมะเร็งทุติยภูมิได้ ดังนั้นแพทย์ควรจะมองหาไว้เสมอก่อนจะพิจารณาการผ่าตัดผู้ป่วย

ในผู้ป่วยเนื้องอกลำไส้เล็ก carcinoid ระยะแพร่กระจาย (metastatic small bowel carcinoid tumor) ซึ่งดับเป็นอวัยวะที่พบการแพร่กระจายค่อนข้างมากจากเนื้องอกชนิดนี้ การรักษาจึงควรมองหาอาการกลุ่มโรค carcinoid syndrome ก่อนว่ามีหรือไม่ จากนั้นจึงพิจารณาการผ่าตัด curative resection ว่าจะสามารถทำได้หรือไม่ การผ่าตัดในผู้ป่วยที่พบ carcinoid syndrome อาจกระตุ้นให้เกิด carcinoid crisis ได้ในระหว่างขั้นตอนการผ่าตัดและการดมยาผ่าตัด ดังนั้นการผ่าตัดเนื้องอกนี้ออกจะพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอก carcinoid ที่ไม่พบอาการของ carcinoid syndrome โดยที่ก้อนเนื้องอกที่กระจายแล้วยังอยู่ในลักษณะที่สามารถผ่าตัดได้และผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามของการผ่าตัด นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับการประเมินเกี่ยวกับการให้ยา octreotide ก่อนผ่าตัดเพื่อป้องกันการเกิด carcinoid crisis เสมอ<sup>77,78</sup>



มีรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การผ่าตัด resection of hepatic metastases ในผู้ป่วยเนื้องอก carcinoid ที่แพร่กระจายไปตับ สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้

สำหรับการผ่าตัดแบบ debulking surgery เพื่อลดอาการจากก้อนเนื้องอกนั้น มีรายงานว่าสามารถควบคุมอาการของโรคได้เป็นระยะเวลานานน้อยกว่า 12 เดือน และการใช้ยากกลุ่ม somatostatin analogs สามารถควบคุมอาการจากก้อนเนื้องอกได้นานกว่า

ในผู้ป่วย appendiceal carcinoids เลือกรผ่าตัดด้วยวิธี local excision หรือทำ appendectomy ในผู้ป่วยที่มีขนาดเนื้องอกเล็กกว่า 1.5-2 ซม. โดยที่ ต้องไม่พบการแทรกแซงของเนื้องอกเข้าไปใน mesoappendix หลอดเลือดและต่อมน้ำเหลืองที่อยู่ใกล้เคียง

## 2. การให้ยา systemic therapy<sup>77,78</sup>

มีการศึกษาพบว่า การให้ยากกลุ่ม somatostatin analogs และ/หรือกลุ่ม interferon-alfa สามารถควบคุมอาการจากกลุ่มโรค carcinoid syndrome ได้ แต่ยังไม่สามารถลดโอกาสการกระจายของก้อนเนื้องอกได้ (tumor burden) ส่วนยาในกลุ่ม cytotoxic agent ยังไม่มีการแนะนำให้นำมาใช้รักษาโรคเนื้องอกชนิดนี้

## 3. การรักษาด้วยวิธี hepatic arterial embolization<sup>78</sup>

เลือกใช้ในรายที่มีเนื้องอกกระจายมาที่ตับ โดยพิจารณาแล้วว่าไม่สามารถผ่าตัดได้ ระยะเวลาการตอบสนองประมาณ 4-24 เดือน

## มะเร็งต่อมน้ำเหลืองในลำไส้เล็ก (Small bowel lymphoma)

Lymphoma สามารถพบเป็น primary gastrointestinal lymphoma ได้ประมาณ 9%<sup>79-86</sup> ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัย primary gastrointestinal lymphoma มีดังนี้

1. ผล peripheral blood smear และผลการเจาะตรวจไขกระดูกปกติ
2. ตำแหน่งที่มีพยาธิสภาพพบในทางเดินอาหาร และมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อจากตำแหน่งเนื้องอกเป็น lymphoma

### 3. ไม่พบตับและม้ามโต และไม่พบต่อมน้ำเหลืองโต

Small bowel lymphoma<sup>81</sup> พบได้ประมาณ 20% ของมะเร็งลำไส้เล็กทั้งหมด พบมากในผู้ใหญ่อายุประมาณ 70 ปี เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง โดยผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วย autoimmune diseases ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น AIDS ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย long-standing immunosuppressive therapy (เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนอวัยวะ) ผู้ป่วย Crohn's disease ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย radiation therapy และผู้ป่วยที่มี nodular lymphoid hyperplasia

ผู้ป่วยส่วนมากแสดงอาการปวดท้อง เบื่ออาหารและน้ำหนักลด อาการอื่นๆ เช่น มีแผลเลือดออกในลำไส้เล็ก พบลำไส้ทะลุได้ประมาณ 9%

การวินิจฉัย small bowel lymphoma มักเริ่มจากการตรวจพบจากภาพ contrast radiographs ซึ่งจะพบลักษณะ thickening of mucosal folds, mucosal nodules, areas of irregular ulceration or stasis of contrast material จากนั้นคือการตรวจชิ้นเนื้อจากเยื่อบุผิวลำไส้ (intestinal mucosal biopsy) ซึ่งส่วนมากเนื้องอกนี้จะพบในชั้นเยื่อบุ lamina propria ดังนั้นการตัดชิ้นเนื้ออาจจะต้องทำแบบ full-thickness surgical biopsies และการยืนยันการวินิจฉัยโดย

#### **ตารางที่ 8** Ann Arbor staging classification for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma

---

Stage I	Involvement of a single lymph node region (I) or of a single extralymphatic organ or site (IE)
Stage II	Involvement of two or more lymph node regions or lymphatic structures on the same side of the diaphragm alone (II) or with involvement of limited, contiguous extralymphatic organ or tissue (IIE)
Stage III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which may include the spleen (IIIS) or limited, contiguous extralymphatic organ or site (IIIE) or both (IIIES)
Stage IV	Diffuse or disseminated foci of involvement of one or more extralymphatic organs or tissues, with or without associated lymphatic involvement

---



การผ่าตัด surgical exploration และ resection of involved segments

## ระยะของโรค (Staging of lymphoma)

แบ่งตาม Ann Arbor staging classification for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma ในปี 1971<sup>87</sup> (ตารางที่ 8)

## การรักษา Small bowel lymphoma<sup>88</sup>

### 1. การผ่าตัด

จะพิจารณาในกรณีที่ก่อนหน้านี้สามารถผ่าตัดได้ และยังไม่มีการกระจายไปอวัยวะอื่น

### 2. การให้ยาเคมีบำบัด

จะพิจารณาให้แบบ short-term (3 cycles) systemic treatment ร่วมกับ combination chemotherapy โดยอัตราการหายจากโรคในผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองลำไส้เล็กที่อยู่ในระยะ localized disease อยู่ที่ประมาณ 75% และในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable lymphoma) อยู่ที่ประมาณ 25%

## เนื้องอกลำไส้เล็กชนิด small bowel sarcoma

เนื้องอกชนิดนี้พบได้ประมาณ 10% ของมะเร็งลำไส้เล็กทั้งหมด<sup>89,90</sup> มักพบที่ลำไส้เล็กตำแหน่ง jejunum มากที่สุด ตำแหน่งอื่นๆ ที่สามารถพบได้ เช่น ileum และ Meckel's diverticulum

แบ่งตามพยาธิสภาพได้เป็น 2 กลุ่มหลักๆ คือ Gastrointestinal stromal tumors (GIST) ซึ่งเป็นกลุ่มที่พบได้ 85% ของกลุ่มเนื้องอก sarcoma ทั้งหมด และ Non-GIST gastrointestinal (GI) sarcomas ซึ่งเป็นกลุ่มเนื้องอก sarcoma ของเนื้อเยื่อ ได้แก่ leiomyosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, Kaposi's sarcoma และ angiosarcoma เป็นต้น

ผู้ป่วยอาจมีอาการต่างๆ ต่อไปนี้ ได้แก่ ปวดท้อง น้ำหนักลด เลือดออกในทางเดินอาหาร ลำไส้ทะลุ หรือคลำได้ก้อน ตัวอย่างเช่น leiomyosarcoma ซึ่งก้อน



มักโตออกนอกลำไส้ (extraluminal) ทำให้พบอาการลำไส้อุดตันได้น้อย แต่จะสามารถคลำก้อนได้จากการตรวจร่างกายในกรณีที่ยังมีขนาดใหญ่มากกว่า 5 ซม. จึงมักตรวจพบในระยะท้ายๆ ของโรค ในระยะแพร่กระจายของโรคนี้ (metastatic lesion) มักจะเกิดจากการที่ก้อนทะลุผ่านชั้นผนังลำไส้และมีการแพร่กระจายเข้าในช่องท้อง (peritoneal carcinomatosis) ปัจจุบันขึ้นเนื้องอก sarcoma ชนิดนี้จะมี การยืนยันการวินิจฉัยเพิ่มเติมด้วยการย้อม expression of mutant c-kit receptor<sup>91</sup>

การแบ่งระยะของโรค (staging) ใน small bowel soft tissue sarcoma<sup>92</sup> และ small intestinal stromal tumors สามารถแบ่งตาม TNM staging systems ปี 2010 ดังตารางที่ 9 และ 10

**การรักษา small intestinal stromal tumors<sup>94,95</sup>**

**1. การผ่าตัด**

โดยวิธี en-bloc segmental resection เพื่อให้ได้ tumor free margin

**2. การรักษาด้วย adjuvant treatment<sup>94</sup>**

โดยการให้ยาในกลุ่ม orally active small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs) ได้แก่ imatinib จะพิจารณาให้ในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอก GIST ที่ได้รับการผ่าตัดแล้วและพบว่าเนื้องอกที่ตัดออกมามีขนาดใหญ่กว่า 3 ซม. เพื่อลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของเนื้องอก

**3. Neo-adjuvant treatment**

พิจารณาให้ยา imatinib ก่อนการผ่าตัด ในกลุ่มผู้ป่วยที่เนื้องอกยังไม่กระจาย แต่ไม่สามารถผ่าตัดเนื้องอกนี้ได้ (nonmetastatic and unresectable) หรือให้ยาตัวนี้กับผู้ป่วยก่อนเพื่อลดขนาดก้อนและพิจารณาผ่าตัดเนื้องอกนี้ออกในภายหลัง

**เนื้องอกลำไส้เล็กที่กระจายจากอวัยวะอื่น (Metastatic tumor to small bowel)**

เนื้องอกที่มีการกระจายมาที่ลำไส้เล็กโดยผ่านระบบการไหลเวียนของเลือด (hematogenous spread) ได้แก่ มะเร็งผิวหนัง มะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็ง





## ตารางที่ 9 TNM staging system for small bowel soft tissue sarcoma

<b>Primary tumor (T)</b>				
Tx	Primary tumor cannot be assessed			
T0	No evidence of primary tumor			
T1	Tumor 5 cm or less in greatest dimension			
T1a	Superficial tumor			
T1b	Deep tumor			
T2	Tumor more than 5 cm in greatest dimension			
T2a	Superficial tumor			
T2b	Deep tumor			
<b>Regional lymph nodes (N)</b>				
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed			
N0	No regional lymph node metastasis			
N1	Regional lymph nodes metastasis			
<b>Distant metastasis (M)</b>				
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
<b>Histologic grade (G)</b>				
Gx	Grade cannot be assessed			
G1	Grade 1			
G2	Grade 2			
G3	Grade 3			
<b>Anatomic stage/ prognostic groups</b>				
Stage IA	T1a, T1b	N0	M0	G1, Gx
Stage IB	T2a, T2b	N0	M0	G1, Gx
Stage IIA	T1a, T1b	N0	M0	G2, G3
Stage IIB	T2a, T2b	N0	M0	G2
Stage III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Any T	N1	M0	Any G
Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G

**ตารางที่ 10** TNM staging system for small intestinal stromal tumors

<b>Primary tumor (T)</b>	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 2 cm or less
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm
T3	Tumor more than 5 cm but not more than 10 cm
T4	Tumor more than 10 cm in greatest dimension

  

<b>Regional lymph nodes (N)</b>	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph nodes metastasis

  

<b>Distant metastasis (M)</b>	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

  

<b>Histologic grade (G)</b>	
Gx	Grade cannot be assessed
G1	Low grade; mitotic rate <5/50 HPF
G2	High grade; mitotic rate >5/50 HPF

  

<b>Anatomic stage/ prognostic groups</b>				
Stage	T	N	M	Mitotic rate
Stage I	T1 or T2	N0	M0	Low
Stage II	T3	N0	M0	Low
Stage IIIA	T1	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stage IIIB	T2	N0	M0	High
	T3	N0	M0	High
	T4	N0	M0	High
Stage IV	Any T	N1	M0	Any rate
	Any T	Any N	M1	Any rate



ปากมดลูก sarcoma และมะเร็งลำไส้ใหญ่<sup>96-98</sup> โดยพบว่าลำไส้เล็กเป็นตำแหน่งที่มะเร็งผิวหนัง (metastatic melanoma) กระจายมากที่สุด<sup>99,100</sup>

### การรักษา

การผ่าตัดด้วยวิธี limited resection หรือ intestinal bypass สามารถลดอาการที่เกิดจากพยาธิสภาพได้ เช่น ลดอาการอุดตันจากก้อนเนื้ออกที่กระจายมาที่ลำไส้เล็ก เป็นต้น<sup>101-103</sup>

### เนื้องอกลำไส้เล็กชนิดไม่ใช่มะเร็ง (Benign tumor of small bowel)

สามารถพบได้ตั้งแต่ duodenum จนถึง ileum แบ่งตามพยาธิสภาพได้หลายชนิด ได้แก่ adenoma, leiomyoma, lipoma, hemangioma และ desmoid tumor เป็นต้น โดยชนิดที่พบบนลำไส้เล็กได้มากที่สุดคือ adenoma และ lipoma<sup>104</sup>

**Lipoma of small bowel**<sup>88</sup> มักพบที่ลำไส้เล็กส่วน ileum และ duodenum เจริญมาจากชั้น submucosal adipose tissue หรือ serosal fat ผู้ป่วยอาจไม่แสดงอาการ หรืออาจมีอาการนำมา เช่น ลำไส้อุดตันหรือเลือดออกจากทางเดินอาหาร เป็นต้น การผ่าตัดเอาก้อนเนื้อนี้ออกจะพิจารณาเฉพาะในกรณีที่ก้อนนี้ทำให้เกิดอาการ เช่น ลำไส้อุดตัน เป็นต้น แต่ส่วนใหญ่ไม่แสดงอาการจึงไม่จำเป็นต้องรักษา

**Leiomyoma of small bowel**<sup>105</sup> พบน้อย คือประมาณ 1% ของเนื้องอกลำไส้เล็กทั้งหมด เจริญมาจากชั้น smooth muscle ของเยื่อผนังลำไส้เล็กชั้น submucosa มักพบก้อนเดี่ยว ลักษณะสีเทาหรือขาว เนื้อแน่น (single, firm, gray or white mass) มักโตออกด้านนอกลำไส้ (extraluminal growth) สามารถทำให้เกิด central necrosis หรือเกิดเป็นแผล (ulceration) ซึ่งทำให้เลือดออกในทางเดินอาหารได้ โดยรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ผู้ป่วยจำนวน 131 ราย พบว่า การรักษาโดยการผ่าตัดแบบ extensive surgery จะได้รับประโยชน์ในกรณีที่เนื้อเยื่อมีค่า mitotic index (MI) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 (จำนวนของ mitoses ต่อ 50 high power fields)

**Benign small intestinal adenoma** แบ่งออกเป็นอีก 3 ชนิด ได้แก่



**1. Simple villous adenoma**<sup>106-108</sup> สามารถเกิด malignant transformation ได้มาก โดยผ่านทาง adenoma-carcinoma sequence ยกตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยโรค familial adenomatous polyposis (FAP) ที่สามารถพบ villous adenoma ได้ โดยเฉพาะที่ตำแหน่ง duodenum

**2. Tubular adenoma**<sup>109-114</sup> เกิด malignant transformation ได้น้อย พบมากที่ตำแหน่ง duodenum ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ในผู้ป่วยที่พบ duodenal adenoma แนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ร่วมด้วย เนื่องจากพยาธิสภาพนี้สามารถเพิ่มโอกาสการเกิด colorectal neoplasia ได้<sup>110,111</sup>

**3. Brunner's gland adenoma** เป็นพยาธิสภาพที่พบได้ใน duodenum ส่วนต้น เกิดจากการที่ผิวเยื่อบุพบ hyperplasia ของต่อม exocrine glands จึงสามารถหลั่งสารเมือก viscous alkaline ออกมาได้

## การรักษา benign small intestinal adenoma<sup>106-114</sup>

กลุ่ม simple tubular adenomas and Brunner gland tumors มี low malignant potential ดังนั้น การรักษาโดยการตัดออกผ่านกล้องด้วยวิธี endoscopic polypectomy หรือการผ่าตัดแบบ simple local resection และ submucosal resection จึงเพียงพอ

กลุ่ม villous adenomas สามารถพบ malignant potential ได้ประมาณ 30% (ขึ้นอยู่กับขนาดของก้อนพยาธิสภาพ) การรักษาโดยการตัดออกผ่านกล้องด้วยวิธี endoscopic polypectomy หรือการผ่าตัดแบบ simple local resection จึงเพียงพอในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ไม่พบ invasive carcinoma ในชิ้นเนื้อที่ตัดออกมา

## เอกสารอ้างอิง

1. 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;249:63-71.



2. Gabos S, Berkel J, Band P, Robson D, Whittaker H. Small bowel cancer in western Canada. *Int J Epidemiol.* 1993;22:198-206.
3. Pongprasobchai S, Chitsaeng S, Tanwandee T, Manatsathit S, Kachintorn U. Capsule Endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5:122-7.
4. Weiss NS, Yang CP. Incidence of histologic types of cancer of the small intestine. *J Natl Cancer Inst.* 1987;78:653-6.
5. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dudrick SJ, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. *Arch Surg.* 2007;142:229-35.
6. 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;101:2826-32.
7. Haselkorn T, Whittemore AS, Lilienfeld DE. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. *Cancer Causes Control.* 2005;16:781-7.
8. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, Kim HC, Biddolph SC, Elia G, et al. An insight into the genetic pathway of adenocarcinoma of the small intestine. *Gut.* 2002;50:218-23.
9. Perzin KH, 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.
10. Canavan C, Abrams KR, Mayberry JF. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:861-70.
11. Solem CA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:32-5.
12. Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:287-93.



13. Wu AH, Yu MC, Mack TM. Smoking, alcohol use, dietary factors and risk of small intestinal adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 1997;70:512-7.
14. Cross AJ, Leitzmann MF, Subar AF, Thompson FE, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of meat and fat intake in relation to small intestinal cancer. *Cancer Res*. 2008;68:9274-9.
15. Ciresi DL, Scholten DJ. The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine. *Am Surg*. 1995;61:698-702.
16. Minardi AJ Jr, Zibari GB, Aultman DF, McMillan RW, McDonald JCl. Small-bowel tumors. *J Am Coll Surg*. 1998;186:664-8.
17. Ojha A, Zacherl J, Scheuba C, Jakesz R, Wenzl E. Primary small bowel malignancies: single-center results of three decades. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:289-93.
18. 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;137:564-70.
19. Darling RC, Welch CE. Tumors of the small intestine. *N Engl J Med*. 1959;260:397-408.
20. Michelassi F, Testa G, Pomidor WJ, Lashner BA, Block GE. Adenocarcinoma complicating Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:654-61.
21. Lynch HT, Smyrk TC, Lynch PM, Lanspa SJ, Boman BM, Ens J, et al. Adenocarcinoma of the small bowel in lynch syndrome II. *Cancer*. 1989;64:2178-83.
22. 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;101:518-26.
23. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2010;199:797-803.
24. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Heimann TM, Yamazaki Y, Aufses AH Jr. Adenocarcinoma of the small intestine in Crohn's disease. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;173:343-9.



25. Widmar M, Greenstein AJ, Sachar DB, Harpaz N, Bauer JJ, Greenstein AJ. Small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:797-802.
26. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, Flourie B, Bouche O, Cadiot G, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:828-32.
27. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.181.
28. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Pitt HA, Kaufman HS, Hruban RH, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:79-87.
29. Lai EC, Doty JE, Irving C, Tompkins RK. Primary adenocarcinoma of the duodenum: analysis of survival. *World J Surg.* 1988;12:695-9.
30. Abrahams NA, Halverson A, Fazio VW, Rybicki LA, Goldblum JR. Adenocarcinoma of the small bowel: a study of 37 cases with emphasis on histologic prognostic factors. *Dis Colon Rectum.* 2002;45:1496-502.
31. Brücher BL, Stein HJ, Roder JD, Busch R, Fink U, Werner M, et al. New aspects of prognostic factors in adenocarcinomas of the small bowel. *Hepatogastroenterology.* 2001;48:727.
32. Joesting DR, Beart RW Jr, van Heerden JA, Weiland LH. Improving survival in adenocarcinoma of the duodenum. *Am J Surg.* 1981;141:228-31.
33. Lowell JA, Rossi RL, Munson JL, Braasch JW. Primary adenocarcinoma of third and fourth portions of duodenum. Favorable prognosis after resection. *Arch Surg.* 1992;127:557-60.
34. Van Ooijen B, Kalsbeek HL. Carcinoma of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet.* 1988;166:343-7.
35. 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.
36. Barnes G Jr, Romero L, Hess KR, Curley SA. Primary adenocarcinoma of the



- duodenum: management and survival in 67 patients. *Ann Surg Oncol.* 1994;1:73-8.
37. 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;135:635-41.
  38. Contant CM, Damhuis RA, van Geel AN, van Eijck CH, Wiggers T. Prognostic value of the TNM-classification for small bowel cancer. *Hepatogastroenterology.* 1997;44:430-4.
  39. Wu TJ, Yeh CN, Chao TC, Jan YY, Chen MF. Prognostic factors of primary small bowel adenocarcinoma: univariate and multivariate analysis. *World J Surg.* 2006;30:391-8.
  40. Singhal N, Singhal D. Adjuvant chemotherapy for small intestine adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005202.
  41. Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, Herman J, Yeo CJ, Riall TS, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Surg.* 2007;142:285-8.
  42. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, Abbruzzese JL, Wolff RA. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol.* 2010;49:474-9.
  43. 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;101:2826-32.
  44. 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.
  45. Coia L, Hoffman J, Scher R, Weese J, Solin L, Weiner L, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:161-7.
  46. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, Solin LJ, Paul AR, Engstrom PF, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase





- II Study. *Cancer*. 1993;72:2124-33.
47. Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, Oza A, Burkes RL, Siu LL, et al. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. *Am J Clin Oncol*. 2006;29:225-31.
  48. Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19:143-9.
  49. 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;10:132-7.
  50. Enzinger PC, Zhu A, Blaszkowsky L, et al. Phase I dose finding and pharmacologic study of cisplatin (P), irinotecan (C), and either capecitabine (X) or infusional 5-FU (F) in patients with advanced gastrointestinal malignancies. *American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium*. 2005. (abstr 28).
  51. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, Morris J, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2008;113:2038-45.
  52. Locher C, Malka D, Boige V, Lebray P, Elias D, Lasser P, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology*. 2005;69:290-4.
  53. Polyzos A, Kouraklis G, Giannopoulos A, Bramis J, Delladetsima JK, Sfrikakis PP. Irinotecan as salvage chemotherapy for advanced small bowel adenocarcinoma: a series of three patients. *J Chemother*. 2003;15:503-6.
  54. 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;78:508-10.
  55. Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer*. 1984;53:23-5.



56. Ono M, Shirao K, Takashima A, Morizane C, Okita N, Takahari D, et al. Combination chemotherapy with cisplatin and irinotecan in patients with adenocarcinoma of the small intestine. *Gastric Cancer*. 2008;11:201-5.
57. Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, Matsusaka S, Shinozaki E, Oya M, et al. Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution. *Surg Today*. 2009;39:27-31.
58. 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.
59. Tsushima T, Taguri M, Honma Y, Takahashi H, Ueda S, Nishina T, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist*. 2012;17:1163-70.
60. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thiro-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.
61. Tsang H, Yau T, Khong PL, Epstein RJ. Bevacizumab-based therapy for advanced small bowel adenocarcinoma. *Gut*. 2008;57:1631-2.
62. Santini D, Fratto ME, Spoto C, Russo A, Galluzzo S, Zoccoli A, et al. Cetuximab in small bowel adenocarcinoma: a new friend? *Br J Cancer*. 2010;103:1305.
63. Overman MJ, Wolff RA, Wang H. Reply: Cetuximab in small bowel adenocarcinoma: a new friend? [letter to the editor]. *Br J Cancer*. 2010;103:1306.
64. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, Cattral MS, Taylor BR, Greig PD, et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transpl*. 2000;6:97-101.
65. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Ramacciato G, Cescon M, Varotti G, et al. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:459-66.
66. Jacks SP, Hundley JC, Shen P, Russell GB, Levine EA. Cytoreductive surgery



- and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from small bowel adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;91:112-7.
67. Marchettini P, Sugarbaker PH. Mucinous adenocarcinoma of the small bowel with peritoneal seeding. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:19-23.
  68. ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society; WHO: World Health Organization.
  69. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer.* 1961;14:901-12.
  70. Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *South Med J.* 1989;82:1501-5.
  71. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Editors. New York: Springer; 2010. p.175.
  72. Welch JP, Malt RA. Management of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;145:223-7.
  73. Strodel WE, Talpos G, Eckhauser F, Thompson N. Surgical therapy for small-bowel carcinoid tumors. *Arch Surg.* 1983;118:391-7.
  74. Rothmund M, Kisker O. Surgical treatment of carcinoid tumors of the small bowel, appendix, colon and rectum. *Digestion.* 1994; 55 Suppl 3:86-91.
  75. Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 patients: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:731-41.
  76. Ito H, Perez A, Brooks DC, Osteen RT, Zinner MJ, Moore FD Jr, et al. Surgical treatment of small bowel cancer: a 20-year single institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:925-30.
  77. Loftus JP, van Heerden JA. Surgical management of gastrointestinal carcinoid tumors. *Adv Surg.* 1995;28:317-36.
  78. Akerström G, Makridis C, Johansson H. Abdominal surgery in patients with midgut carcinoid tumors. *Acta Oncol.* 1991;30:547-53.



79. Sweetenham JW, Mead GM, Wright DH, McKendrick JJ, Jones DH, Williams CJ, et al. Involvement of the ileocaecal region by non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinical features and results of treatment. *Br J Cancer*. 1989;60:366-9.
80. Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 2001;19:3861-73.
81. Domizio P, Owen RA, Shepherd NA, Talbot IC, Norton AJ. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:429-42.
82. Turowski GA, Basson MD. Primary malignant lymphoma of the intestine. *Am J Surg*. 1995; 169:433-41.
83. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-92.
84. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*. 1999;17:3835-49.
85. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Hum Pathol*. 1994;25:1020-9.
86. Devaney K, Jaffe ES. The surgical pathology of gastrointestinal Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol*. 1991;95:794-801.
87. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7:1630-6.
88. Sarr MG, et al. Small Intestinal Neoplasms. In: *Surgery: Scientific Principles and Practice*, Greenfield LJ (Ed), Lippincott-Raven, 1997.
89. Howe JR, Karnell LH, Scott-Conner C. Small bowel sarcoma: analysis of survival from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:496-508.



90. Shimizu N, Kuramoto S, Mimura T, Kobayashi K, Kobayashi M, Sakai S, et al. Leiomyosarcoma originating in Meckel's diverticulum: report of a case and a review of 59 cases in the English literature. *Surg Today*. 1997;27:546-9.
91. Blanchard DK, Budde JM, Hatch GF 3rd, Wertheimer-Hatch L, Hatch KF, Davis GB, et al. Tumors of the small intestine. *World J Surg*. 2000;24:421-9.
92. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Editors. New York: Springer; 2010. p. 285.
93. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al. Editors. New York: Springer; 2010. p.181.
94. Crosby JA, Catton CN, Davis A, Couture J, O'Sullivan B, Kandel R, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:50-9.
95. Howe JR, Karnell LH, Scott-Conner C. Small bowel sarcoma: analysis of survival from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:496-508.
96. Farmer RG, Hawk WA. Metastatic tumors of the small bowel. *Gastroenterology*. 1964;47:496-504.
97. Kadakia SC, Parker A, Canales L. Metastatic tumors to the upper gastrointestinal tract: endoscopic experience. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1418-23.
98. Richie RE, Reynolds VH, Sawyers JL. Tumor metastases to the small bowel from extra-abdominal sites. *South Med J*. 1973;66:1383-7.
99. Elsayed AM, Albahra M, Nzeako UC, Sobin LH. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1001-6.
100. Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *Lancet Oncol*. 2009;10:516-21.
101. Kadakia SC, Parker A, Canales L. Metastatic tumors to the upper gastrointestinal tract: endoscopic experience. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1418-23.
102. Richie RE, Reynolds VH, Sawyers JL. Tumor metastases to the small bowel from extra-abdominal sites. *South Med J*. 1973;66:1383-7.
103. Farmer RG, Hawk WA. Metastatic tumors of the small bowel. *Gastroenterology*.



- 1964;47:496-504.
104. Kemp CD, Russell RT, Sharp KW. Resection of benign duodenal neoplasms. *Am Surg.* 2007;73:1086-91.
  105. Morgan BK, Compton C, Talbert M, Gallagher WJ, Wood WC. Benign smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A 24-year experience. *Ann Surg.* 1990;211:63-6.
  106. Witteman BJ, Janssens AR, Griffioen G, Lamers CB. Villous tumours of the duodenum. An analysis of the literature with emphasis on malignant transformation. *Neth J Med.* 1993;42:5-11.
  107. Seifert E, Schulte F, Stolte M. Adenoma and carcinoma of the duodenum and papilla of Vater: a clinicopathologic study. *Am J Gastroenterol.* 1992;87:37-42.
  108. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Philips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1989;2:783-5.
  109. Standards of Practice Committee, Adler DG, Qureshi W, Davila R, Gan SI, Lichtenstein D, et al. The role of endoscopy in ampullary and duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:849-54.
  110. Apel D, Jakobs R, Weickert U, Riemann JF. High frequency of colorectal adenoma in patients with duodenal adenoma but without familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:397-9.
  111. Schneider AR, Seifert H, Trojan J, Stein J, Hoepffner NM. Frequency of colorectal polyps in patients with sporadic adenomas or adenocarcinomas of the papilla of vater--age-matched, controlled study. *Z Gastroenterol.* 2005;43:1123-7.
  112. Murray MA, Zimmerman MJ, Ee HC. Sporadic duodenal adenoma is associated with colorectal neoplasia. *Gut.* 2004;53:261-5.
  113. Zollinger RM Jr. Primary neoplasms of the small intestine. *Am J Surg.* 1986;151:654-8.
  114. Desa LA, Bridger J, Grace PA, Krausz T, Spencer J. Primary jejunoileal tumors: a review of 45 cases. *World J Surg.* 1991;15:81-6.