

Adenocarcinoma do intestino delgado – revisão a propósito de um caso clínico

Small bowel adenocarcinoma – case report and literature review

Pedro Santos, Marta Teodoro, Juan Garcia, Eugénia André, Nelson Seabra

Resumo

Os autores apresentam uma revisão teórica sobre neoplasias do intestino delgado baseada no caso clínico de um homem de 49 anos, com os diagnósticos de Hipertensão arterial e Diabetes *mellitus*, seguindo dieta que incluía as principais fontes de ferro, sem cirurgias prévias. Apresentou-se com fadiga progressiva, palidez, e redução da capacidade de realizar esforços, sem modificação dos hábitos intestinais, sem perdas hemáticas visíveis nas fezes nem emagrecimento recente. Os estudos laboratoriais revelaram: Hb 8,1g/dL; VGM 66,9 fl; HCM 19,8 pg; ADE 19%; anisocitose e poiquilocitose; ferro 16 µg/dL; transferrina 404 mg/dL; ferritina 2,75 ng/mL; contagem de reticulócitos 2,8%. A endoscopia digestiva alta (EDA) e colonoscopia não revelaram lesões sangrantes. Os níveis de hemoglobina e de ferritina permaneceram baixos mesmo após administração parentérica de ferro. No estudo complementar realizado os anticorpos anti-gliadina, anti-endomísio, e anti-transglutaminase-tissular foram negativos, e a biópsia endoscópica da mucosa do intestino delgado foi normal; a pesquisa de sangue oculto nas fezes foi negativa. A cine-radiografia do intestino delgado revelou aspecto inflamatório ao nível do duodeno e jejuno, e a cápsula endoscópica revelou lesões em ferradura necróticas sangrantes a esse nível.

A exploração cirúrgica com enteroscopia definiu uma lesão solitária no jejuno que foi removida e cuja biópsia revelou um adenocarcinoma do intestino delgado.

Palavras chave: neoplasias do intestino delgado, adenocarcinoma do intestino delgado, anemia.

Abstract

The authors present a theoretical review of small bowel neoplasm based on a case report, of a 49-year-old man, with hypertension and diabetes mellitus, whose diet included the main sources of iron; without any previous surgeries. He presented progressive fatigue, pallor, and reduced exercise capacity, without changing bowel habits, apparent hematic stool losses or recent weight loss. Laboratory studies showed: Hb 8.1g/dL; MCV 66.9 fl; MCH 19.8 pg; RDW 19%; anisocytosis and poikilocytosis; iron 16 mcg/dL; transferrin 404 mg/dL; ferritin 2.75ng/mL; reticulocyte count 2.8%. The upper gastrointestinal endoscopy (UGI) and colonoscopy revealed no bleeding lesions. Hb level ranged between 8 and 13 g/dl, with low levels of ferritin even after parenteral iron therapy was started. Additional tests carried out showed that antigliadin, antiendomysial and anti-tissue transglutaminase antibodies were negative, and an endoscopic biopsy of small intestine mucosa was normal; fecal occult blood test was negative. Small bowel cine-radiography showed an inflammatory aspect at duodenum and jejunum, and a capsule endoscopy showed horseshoe necrotic bleeding lesions at that level. Surgical exploration with enteroscopy defined a solitary lesion on the jejunum that was removed, and a small bowel adenocarcinoma was identified in the biopsy.

Key words: small bowel neoplasm, small bowel adenocarcinoma, anaemia.

INTRODUÇÃO

A anemia ferropénica é uma doença comum, causada por alteração da homeostasia do ferro (aumento do consumo, aumento das perdas ou diminuição da ingestão / absorção). Excluídas as causas comuns (perdas menstruais e aumento da necessidade de ferro durante a gravidez), as perdas gastrointestinais devem

ser consideradas, sendo as neoplasias do intestino delgado uma causa rara.¹

O intestino delgado apesar de representar 80% do comprimento e 90% da superfície mucosa do aparelho gastrointestinal, apresenta reduzida incidência de neoplasias (1-6% das neoplasias do tubo digestivo, 40 vezes menos que no cólon) que pode dever-se a uma maior taxa de apoptose e de proliferação celular do intestino delgado promovendo descamação das células antes que estas se transformem.^{2, 3}

O diagnóstico das neoplasias do intestino delgado é geralmente tardio porque os sintomas e sinais clínicos e radiológicos correspondem mais frequentemente

Serviço de Medicina Interna do Hospital do Fundão, Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE.

Recebido para publicação a 26.03.09

Aceite para publicação a 02.10.12

QUADRO I

Sinais e sintomas de apresentação	Causas mais comuns
Hemorragia	Doença péptica, Divertículo Meckel, anomalias vasculares.
Icterícia obstrutiva	Coledoco-litíase, pancreatite, neoplasia do pâncreas.
Obstrução	Aderências (cirurgia prévia), hérnias internas, volvo, invaginação.

QUADRO II

Causas de anemia ferropénica

Aumento consumo de ferro e/ou da hematopoiese
Crescimento rápido – infância / adolescência
Gravidez
Terapêutica com Eritropoietina
Aumento das perdas de ferro
Perdas hemáticas crónicas
Menstruação
Hemorragia aguda
Doação de sangue
Flebotomia – com terapêutica de policitemia
Diminuição do aporte ou absorção de ferro
Dieta inadequada
Mal-absorção por doença – Sprue / Doença de Crohn
Mal-absorção pós cirurgia – pós gastrectomia
Inflamação aguda / crónica
Adaptado de Harrison's Principles of Internal Medicine; 17 Th Edition.

a outras patologias^{2,3} (*Quadro I*). Devem considerar-se nos seguintes cenários: a) dor abdominal recorrente inexplicada; b) obstrução intestinal recorrente, sobretudo na ausência de doença inflamatória intestinal ou cirurgia abdominal prévia; c) invaginação intestinal no adulto; d) hemorragia digestiva crónica com estudo radiológico/endoscópico clássico negativo (hemorragia digestiva obscura); e) anemia ferropénica sem causa evidente (hemorragia digestiva oculta); f) história pessoal de doença Celíaca ou de Crohn; g) história familiar de neoplasia do cólon.^{2,3}

CASO CLÍNICO

Homem de 49 anos, caucasiano, natural e residente no Fundão (Distrito de Castelo Branco), bate-chapas, casado.

Referenciado para consulta por instalação progres-

siva de fadiga, palidez, e diminuição da tolerância ao esforço, sem modificação do trânsito intestinal, sem perdas hemáticas aparentes, e sem diminuição recente de peso.

Antecedentes pessoais de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* tipo 2, medicado com metoprolol, enalapril, e glimepirida, sem internamentos nem intervenções cirúrgicas prévias. Carga tabágica superior a 10 UMA, consumo de álcool quantificado em cerca de 10 gramas dia há mais de 10 anos, e dieta sem restrição das principais fontes de ferro. Antecedentes familiares irrelevantes.

No exame objectivo apresentava palidez da pele e mucosas; tensão arterial- 130/70 mmHg; pulso periférico amplo e intenso, frequência cardíaca de 60 bpm; temperatura axilar de 37,2 ° C; sons cardíacos intensos, com sopro proto-sistólico II/VI no foco aórtico; sem linfadenopatias, esplenomegalia ou petéquias; exame abdominal e rectal sem alterações.

Os exames laboratoriais revelaram: 1) Anemia severa com índice de produção de reticulócitos inferior a 2,5 classificando-a como hipoproliferativa (hemoglobina - 8,1 g/dL, IPR - 1); 2) Índices eritrocitários concordantes com a microcitose e hipocromia observadas no esfregaço (volume globular médio - 66,9 fl, hemoglobina corpuscular média - 19,8 pg); 3) Deficiência de ferro (ferro - 16 µg/dl, transferrina - 404 mg/dL, ferritina - 2,75 ng/mL); 4) Concordância da anisocitose com a elevação da amplitude de distribuição eritrocitária (ADE/RDW - 19%), e da poiquilocitose com a gravidade da anemia.

Atendendo às causas de anemia ferropénica (*Quadro II*), consideraram-se duas hipóteses: perdas hemáticas crónicas ou mal-absorção por doença.

A EDA e a colonoscopia revelaram respectivamente: a) hérnia do hiato esofágico e esofagite sem sinais de hemorragia recente; b) quatro micro-pólipos sésseis (3 mm). Na opinião do gastroenterologista, apesar de não haver evidência de hemorragia, a esofagite poderia justificar pequenas perdas de forma crónica, e os micro-pólipos sésseis dificilmente sangrariam. Assim sendo o doente abandonou o consumo de tabaco, reduziu a ingestão de álcool e iniciou um inibidor da bomba de prótons e ferro oral (em horários desfasados para não ocorrer interferência com a absorção do ferro).

Na reavaliação aos seis meses constatou-se que a hemoglobina oscilou entre 8 e 13 g/dL, sem conseguir manter os níveis mais elevados por mais do que

QUADRO III

Neoplasia: localização / tipo	Apresentação
Neoplasias distais ao duodeno	Sintomas idênticos aos da doença péptica.
Neoplasias peri-ampulares	Icterícia obstrutiva.
Neoplasias distais	Geralmente assintomáticas até à ocorrência de obstrução ou hemorragia.
Carcinóide	Neoplasia mais comum do ileon. Pequeno → assintomático; Grande → obstrução / hemorragia. Síndrome carcinóide: geralmente após metastização hepática. Envolvimento peritoneal: comum.
Linfoma	Ocorre tipicamente no ileon. Fase precoce: sintomas idênticos ao adenocarcinoma. Fase avançada: esplenomegalia e/ou linfadenopatias periféricas. Febre e malabsorção: comuns.
Sarcoma	Grande → perfuração / hemorragia massiça.

algumas semanas, e os níveis de ferritina oscilaram entre 4 e 12 ng/mL, mesmo após terapêutica com ferro parentérico, pelo que repetiu as endoscopias que revelaram ausência da esofagite previamente identificada mantendo os pólipos no cólon.

Considerou-se a possibilidade de existir mal-absorção por doença, tendo sido negativa a pesquisa de anticorpos para doença celíaca (anti-gliadina, anti-endomisíio, e anti-transglutaminase-tissular), bem como as biopsias do duodeno.

Realizou de seguida pesquisa de sangue oculto nas fezes que foi negativa, e cine-radiografia baritada do intestino delgado que revelou aspecto inflamatório no duodeno e jejuno, que motivou a realização de vídeo endoscopia com cápsula reveladora de “múltiplas” lesões necróticas em ferradura sangrantes ao longo do intestino delgado. A TAC do abdómen não foi reveladora de alterações.

Posteriormente submetido a exploração cirúrgica com enteroscopia intra-operatória, constatando-se lesão solitária no jejuno proximal em ferradura, sangrante, cavernosa, que se julga ter motivado a recirculação da cápsula pelas diferentes cavidades, condicionando o diagnóstico de múltiplas lesões. (Fig. 1 a 3)

A histologia da peça operatória revelou adenocarcinoma bem diferenciado, com infiltração da mucosa até à serosa, com metastização num dos catorze gânglios removidos (T3N1M0).

A exploração por TAC foi alargada ao tórax e pélvis não revelando alterações valorizáveis.

O doente foi submetido a ressecção cirúrgica

completa com linfadenectomia, e quimioterapia com FOLFOX (5-FU + Leucovorina + Oxaliplatina).

No seguimento pós-cirúrgico constatou-se resolução do quadro hematológico, sem evidência de recidiva local nem de metastização à distância um ano após o diagnóstico.

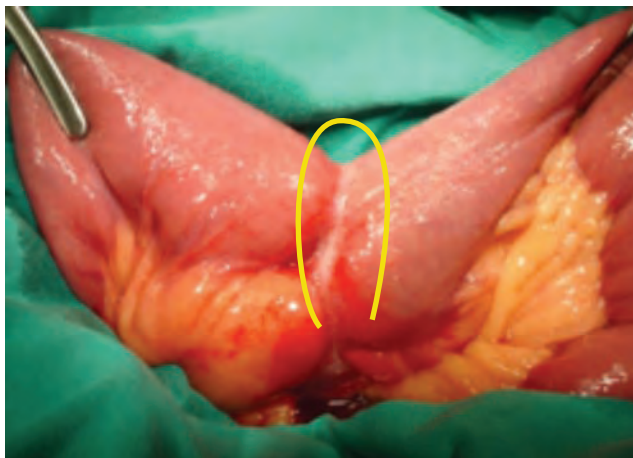
DISCUSSÃO – REVISÃO TEÓRICA

As neoplasias primárias do intestino delgado podem ser benignas ou malignas por transformação das células epiteliais ou do estroma.^{2,3}

O adenocarcinoma é a mais frequente (40-50%) das neoplasias malignas do intestino delgado, de novo ou secundária a enteropatia, sendo com frequência confundida com doença ulcerosa crónica ou doença de Crohn.^{2,3,4}

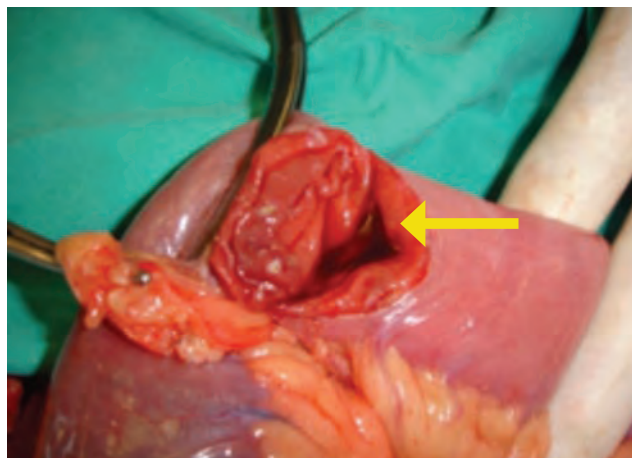
O principal factor de risco é a Doença de Crohn com risco cumulativo significativo a partir dos 10 anos de doença (0.2% e 2.2% aos 10 e 25 anos) sobretudo após *bypass* cirúrgico. Outros factores de risco são a doença celíaca, e os síndromes hereditários de neoplasia do cólon (síndrome de Gardner, - especificamente para o periampular; síndrome de Peutz-Jeghers, - risco aumenta 16 vezes; polipose adenomatosa familiar; cancro colorectal hereditário sem polipose).^{2,3,5,6}

Importa salientar que: 1) deve suspeitar-se de adenocarcinoma no doente com Crohn, e de Crohn em jovens com adenocarcinoma e história atípica de diarreia; 2) clínica sugestiva de doença do intestino delgado exige biopsia endoscópica e serologia para transglutaminase tissular; 3) se existe doença celíaca, particularmente com má resposta histológica à dieta



Lesão em ferradura.

FIG. 1



Sangrante.

FIG. 2

sem glúten, deve suspeitar-se de neoplasia.^{3,5,6}

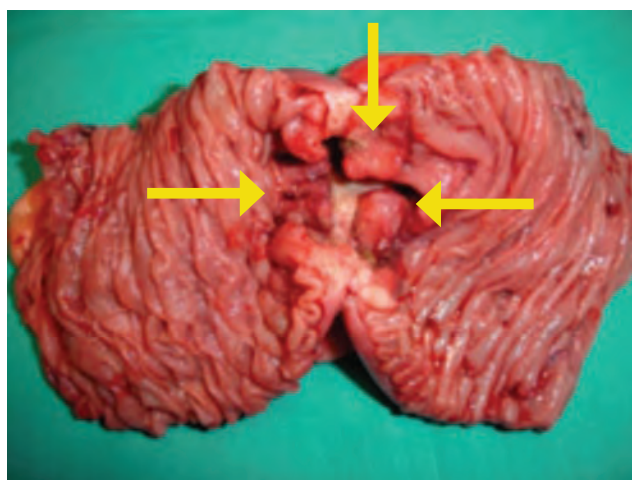
Apresenta um pico de incidência entre os 60 e os 70 anos se de novo, e entre os 40 e os 50 anos se secundário, existindo casos descritos entre os 15 e os 93 anos, com maior prevalência no sexo masculino (58-61%). Nos Afro-americanos existe maior incidência em jovens do sexo feminino. A incidência tem aumentado e existe correlação geográfica da incidência de adenocarcinoma do cólon e do intestino delgado, sugerindo factores etiológicos comuns.^{2,3,4}

Distribui-se por todo o intestino, mas a localização varia com a idade, etnia e forma de apresentação: a localização duodenal é mais frequente em idosos, hispânicos e afro-americanos; se de novo tem predilecção pelo duodeno distal e jejuno proximal, se secundário tem predilecção pelo íleon.⁴

Os sintomas mais frequentes são: dor abdominal (48-75%), vômitos – quadros suboclusivos (33-72.5%), perda de peso (44-52.5%), hemorragia (23-39%). Outros sintomas são: febre, massa abdominal, aumento do peristaltismo proximal; e nas formas avançadas, caquexia, hepatomegalia, ascite e icterícia, podendo variar em relação com a localização e estadio de neoplasia.^{2,3,4}

É igual em ambos (de novo/secundário) a sobrevivência, e a tendência para ulcerar, causar hemorragia ou obstrução. Ao contrário do adenocarcinoma do cólon a distribuição ao longo do delgado tem-se mantido estável nas últimas seis décadas.^{2,3,4}

Não existem consensos no diagnóstico, tratamento



Cavernosa.

FIG. 3

e prognóstico das neoplasias malignas do intestino delgado. A raridade destas limita a informação disponível, que é geralmente referente ao adenocarcinoma do intestino delgado com base em casos isolados ou séries muito limitadas e existem algumas extrapolações terapêuticas a partir da experiência com o adenocarcinoma do cólon.

DIAGNÓSTICO

Exige utilização racional e complementar dos métodos de imagem do intestino delgado, em consequência

da clínica inespecífica e sensibilidade limitada dos exames de imagem.

Não existem algoritmos definidos mas alguns aspectos devem ser destacados: 1) os estudos endoscópicos clássicos são com frequência negativos; 2) a realização de cineradiografia do intestino delgado e TAC abdominal são considerados por vários autores como a investigação mínima obrigatória; 3) a cineradiografia muitas vezes não é conclusiva devendo ser complementada com vídeo cápsula endoscópica ou endoscopia com duplo balão; 4) apesar das vantagens apresentadas por algumas destas novas modalidades, a disponibilidade é limitada, 5) é rara a utilização de cintigrafia com eritrócitos marcados e angiografia na investigação da hemorragia digestiva.

Avaliação laboratorial

Anemia microcítica hipocrômica (ferropénica) é a alteração laboratorial mais frequente. Geralmente os estudos endoscópicos são negativos, persistindo o diagnóstico de hemorragia digestiva obscura (com hemorragia visível) ou oculta (sem hemorragia visível), exigindo exclusão destas neoplasias, sobretudo quando é positiva a pesquisa de sangue oculto nas fezes.³

Outras alterações laboratoriais podem indicar o tipo de neoplasia: 1) elevação da fosfatase alcalina e bilirrubina (colestase) indicam neoplasias periampulares do duodeno (colestase extra-hepática) ou metastização hepática (colestase intra-hepática); 2) elevação da serotonina sérica e do ácido 5 hidroxindol-acético na urina indicam síndrome carcinóide; 3) disproteinemia causada por fragmentos de cadeias pesadas de IgA indica linfoma mediterrânico.^{2,3}

Estudos localizadores da neoplasia

A endoscopia digestiva alta (EDA) tem alta sensibilidade (90%) para lesões proximais (duodeno), e algumas modificações técnicas aumentam a sensibilidade distal: 1) enteroscopia com colonoscópio pediátrico permite visualizar o jejuno e ileon proximal; 2) colonoscopia através da válvula ileocecal (*push enteroscopy*) permite visualizar o ileon terminal.^{2,3,7}

A Cineradiografia baritada (trânsito do intestino delgado) tem a maior sensibilidade apesar de limitada (80-84.6%) para lesões distais à flexura duodenojejunal, mas condiciona elevada exposição às radiações.^{2,3}

A enteroclise é uma modificação do exame anterior com maior sensibilidade pela colocação de um tubo

no duodeno por onde se infunde contraste. A enteroclise com aquisição de imagem por TAC tem sensibilidade de 84.7%, após administração de contraste ou água, detectando espessamento, massas, ou estenose da parede intestinal, estiramento ou adenopatias do mesentério e metástases viscerais. A enteroclise com aquisição de imagem por ecografia (sonoenteroclise), consiste na realização de ecografia abdominal antes e após infusão naso-jejunal de solução isotónica electrolítica não absorvível com polietileno glicol e tem sensibilidade idêntica à da cineradiografia com menor exposição às radiações.^{2,3,8,9}

A vídeo cápsula endoscópica está indicada na hemorragia obscura ou oculta, suspeita de tumor, dor abdominal crónica, e diarreia atípica. Na hemorragia é mais rentável do que a enteroscopia com colonoscópio pediátrico. Está contra-indicada na suspeita de estenose intestinal (risco de retenção), devendo por isso ser precedida por cineradiografia. A principal limitação é a incapacidade de intervenção terapêutica imediata, e a principal vantagem o carácter não invasivo.¹⁰

A endoscopia com duplo balão utiliza um endoscópio mais estreito para visualizar o intestino delgado, com abordagem oral (anterógrada) ou anal (retrograda), permitindo inspeccionar biopsar e tratar lesões habitualmente inacessíveis. Está indicada na hemorragia obscura ou oculta, suspeita de tumor, suspeita de doença inflamatória intestinal, dor abdominal crónica, diarreia atípica, alterações identificadas na cineradiografia ou vídeo cápsula endoscópica, remoção de pólipos do delgado, confirmação e tratamento de angiodisplasias, e avaliação de anastomoses em Y de Roux. A rentabilidade é superior à da cápsula endoscópica sobretudo na hemorragia, devendo por isso ser realizada quando existe elevada suspeição de neoplasia e a investigação com cápsula endoscópica é negativa.¹¹

A laparoscopia ou a laparotomia exploradoras utilizam-se quando os outros estudos são inconclusivos (66% adenocarcinomas; 73%-80% linfomas (com/sem doença celíaca); 93% carcinóides), sobretudo quando coexistem anemia ferropénica e dor abdominal.^{2,3}

Estudos de avaliação do grau de invasão da neoplasia

A eco-endoscopia permite avaliar o grau de invasão da parede intestinal, podendo ser útil para definir a forma de ressecção de neoplasias localizadas.³

A TAC abdominal tem sensibilidade reduzida (57%) na detecção da neoplasia primária, mas é útil para avaliar o envolvimento intra-abdominal e retroperitoneal.^{2,3}

TRATAMENTO

Baseia-se na ressecção cirúrgica segmentar com intenção curativa que se realiza de forma diferente conforme a localização: a) ressecção segmentar com linfadenectomia nas neoplasias do duodeno distal, jejuno e ileon; b) duodeno-pancreatectomia cefálica nas neoplasias da ampola de Vater e segunda porção do duodeno. A ressecção local é opção nas formas avançadas para alívio de sintomas.^{2,3}

A ressecção endoscópica pode ser uma alternativa para as formas precoces (sem invasão da submucosa), embora seja uma situação rara (0 – 3% Tis, 3 – 10% T1). Não está associada ao desenvolvimento de complicações *major* (hemorragia maciça ou perfuração), e associa-se a redução de custos e de morbi-mortalidade comparativamente com a ressecção cirúrgica.¹²

A quimioterapia não tem indicação neo-adjuvante, tendo indicação adjuvante na doença avançada/metastizada, aumentando a sobrevivência global. A sua fundamentação é extrapolada do conhecimento obtido no carcinoma do cólon mas sem apoio em ensaios em tumor do delgado, e não existe consenso em relação ao regime ideal, embora alguns doentes respondam a mais do que um. Os regimes tradicionais baseados no 5-fluoruracilo e platina (cisplatina / carboplatina / oxaliplatina) têm respostas globais de 21% - 36% como regimes de primeira ou segunda linha (9% de respostas completas, e 27% de respostas parciais), com baixa toxicidade associada. Os novos regimes baseados no 5-fluoruracilo e gencitabina / irinotecano permitem uma melhor resposta global.¹³

A radioterapia é usada nas massas de grandes dimensões para facilitar a cirurgia, ou nas recorrências locais.³

PROGNÓSTICO

Os adenocarcinomas do delgado têm sobrevivência reduzida mesmo após ressecção com intenção curativa: 25 a 52% aos 5 anos e 27 a 47% aos 10 anos; com sobrevivência média global de 18-20 meses, (50.1 meses nos estadios I e II, 11-22.2 meses no estadio III e 8.6 meses no estadio IV).¹⁴

São factores de melhor prognóstico o diagnóstico em fase precoce (estadios I e II), e a realização pre-

coce de ressecção com intenção curativa. São factores de pior prognóstico: idade superior a 75 anos, a localização duodenal, margens cirúrgicas positivas, metastização ganglionar no momento da ressecção (que se correlaciona com recorrência local do tumor e metastização à distância após ressecção), metastização à distância, história de doença de Crohn.¹⁵

PREVENÇÃO

Pressupõe: a) monitorização endoscópica regular das poliposes hereditárias para detecção precoce das neoplasias peri-ampulares; b) diagnóstico precoce da doença celíaca e dieta sem glúten relacionam-se com menor incidência de linfoma, desconhecendo-se que efeito têm na incidência do adenocarcinoma.³

CONCLUSÕES

- 1) A anemia ferropénica é uma doença comum, causada por alterações da homeostasia do ferro: aumento do consumo, aumento das perdas de ferro (a mais comum), ou diminuição no aporte ou absorção.
- 2) Num homem adulto, a hemorragia gastrointestinal será a causa até prova em contrário.
- 3) As neoplasias do intestino delgado, apesar de raras (1 a 6% das neoplasias do tubo digestivo), não devem ser esquecidas.
- 4) O adenocarcinoma representa 40-50% das neoplasias do intestino delgado, com sobrevivência associada reduzida.
- 5) Se os estudos endoscópicos clássicos não são reveladores, a utilização de cineradiografia contrastada do intestino delgado e/ou a vídeo cápsula endoscópica podem ser extremamente úteis. ■

Agradecimentos

Dr^a. Helena Garcia, Anatomia Patológica - CEDAP Coimbra; Dr. Luís Silveira, Dr Guillermo Pastor, Cirurgia Geral – Hospital da Covilhã – CHCB, EPE; Dr^a. Manuela Ribeiro; Oncologia Médica – Hospital da Covilhã – CHCB, EPE.

Bibliografia

1. John W. Adamson. Iron deficiency and other hypoproliferative anemias. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 17 Th Edition. McGraw-Hill; 628-634.
2. Robert J Mayer. Tumors of the small intestine – Gastrointestinal tract cancer. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 17 Th Edition. McGraw-Hill; 578-580.

3. Raymond N. DuBois. Neoplasms of the large and small intestine. In Goldman, Ausiello. Cecil Medicine, 23Th Edition. Philadelphia: Saunders – Elsevier 2008: 1477 – 1479.
4. 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(7): 781-787.
5. 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(9):828-832.
6. P.D. Howdle, P.K. Jalal, G.K.T. Holmes and R.S. Houlston. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *Q J Med* 2003; 96:345-353.
7. Madisch A, Schimming W, Kinzel F, Schneider R, Aust D, Ockert DM, Laniado M, Ehninger G, Miehle S. Locally advanced small-bowel adenocarcinoma missed primarily by capsule endoscopy but diagnosed by push enteroscopy. *Endoscopy*. 2003; 35(10):861-864.
8. Nagi B, Rana SS, Kochhar R, Bhasin DK. Sonoenteroclysis: a new technique for the diagnosis of small bowel diseases. *Abdom Imaging*. 2006 ; 31(4): 417-424.
9. Pilleul F, Penigaud M, Milot L, Saurin JC, Chayvialle JA, Valette PJ. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology*. 2006; 241(3):796-801.
10. Bailey AA, Debinski HS, Appleyard MN, Remedios ML, Hooper JE, Walsh AJ, Selby WS. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(10):2237-2243.
11. Schafer C, Rothfuss K, Kreichgauer HP, Stange EF. Efficacy of double-balloon enteroscopy in the evaluation and treatment of bleeding and non-bleeding small bowel disease. *Z Gastroenterol*. 2007; 45(3): 237-243.
12. Friedrich-Rust M, Ell C. Early-stage small-bowel adenocarcinoma: a review of local endoscopic therapy. *Endoscopy*. 2005; 37(8):755-759.
13. 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(2):143-149.
14. Ito H, Perez A, Brooks DC, Osteen RT, Zinner MJ, Moore FD Jr, Ashley SW, Whang EE. Surgical treatment of small bowel cancer: a 20-year single institution experience. *J Gastrointest Surg*. 2003; 7(7):925-930.
15. 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(3):391-398; discussion 399.