



Tumores de intestino delgado.

Autores:

Alejandro J. Zarate ¹, Caroline Brandau ².

¹Profesor de Cirugía. Escuela de Medicina. Universidad Finis Terrae.

²Interna de la Escuela de Medicina. Universidad Finis Terrae.

Introducción.

El intestino delgado es la porción del tracto gastrointestinal que comprende desde el píloro hasta la válvula ileocecal.

Este se divide en tres porciones:

.- Duodeno.

.- Yeyuno

.- Íleon.

Se denomina tumor de intestino delgado (TID) a cualquier aumento de volumen de tejido localizado en la zona previamente mencionada.

A pesar de que el intestino delgado corresponde al 75% del largo del tubo digestivo y al 90% de su superficie mucosa(1), los tumores tanto benignos como malignos son infrecuentes en esta región. De hecho, en la mayoría de los países industrializados se estima que los TID representan tan sólo el 1-3% de la incidencia anual de todos los tumores gastrointestinales (2).

Múltiples estudios evidencian un aumento significativo de la incidencia de los TID, ejemplos de anterior son países como E.E.U.U. (3), Francia (4) y México (5).

Debido a su heterogeneidad y rareza, son infrecuentes los reportes de la incidencia y prevalencia de los TID.

En Latinoamérica estos indicadores epidemiológicos no han sido reportados de forma sistemática.

Los TID se clasifican en tumores benignos y malignos; los primeros incluyen los adenomas, leiomiomas y lipomas (6).

Respecto a los tumores malignos estos se dividen en: primarios y secundarios. En orden de frecuencia, los primarios se clasifican en tumores neuroendocrinos, adenocarcinomas, tumores estromales y linfomas (3). En relación a los secundarios, los sitios más frecuentes de origen metastásicos a intestino delgado son: melanoma de piel, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón y cáncer de mama (7).

La presentación clínica de esta patología es variada y la sintomatología no es característica. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, seguido por la hemorragia digestiva y la anemia (8). A menudo el diagnóstico se realiza en estados avanzados ya que sus síntomas son tardíos e infrecuentes, suelen tener un bajo índice de sospecha, el acceso endoscópico es complejo (9). El tratamiento depende del tipo de neoplasia, siendo la resección tumoral la terapia de elección.



Este capítulo se enfocará en la revisión de la epidemiología, clínica, diagnóstico y tratamiento de los TID.

Epidemiología.

En E.E.U.U. los tumores TID representan un 0,5% de todos los cánceres (6, 10), y un 3% de todos los tumores gastrointestinales (10). La edad promedio de diagnóstico es a los 65 años. La incidencia es más alta en hombres y en la población de raza negra (10).

De acuerdo al EUROCAREdata, se estima que el número anual de nuevos casos de TID en Europa es 3.600. Se estima una incidencia de 5,7 casos por millón de personas (11).

En Francia se estima que la incidencia de TID para el período de 1989-2001 fue 0,31/100.000 para hombres y 0,23/100.000 para mujeres. De acuerdo al registro de BurgundyCancer, el número de nuevos casos en ese país se estima en 200 por año (11).

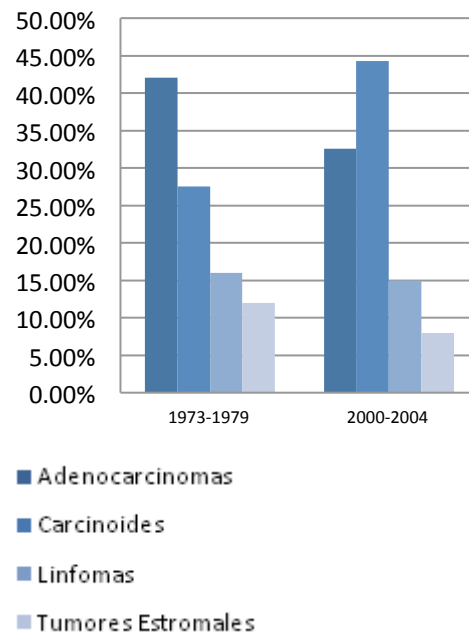
Múltiples estudios evidencian un aumento significativo de la incidencia de los TID, especialmente en países como E.E.U.U. (3), Francia (4) y México (5). En E.E.U.U. entre los años 1973 a 2004, la incidencia global de TID aumentó de 11,8 casos por millón en 1973 a 22,7 casos por millón en 2004 (3). Este aumento podría explicarse en parte, por la mejoría de la detección de tumores con nuevas técnicas imagenológicas y endoscópicas (6).

El porcentaje de los tipos histológicos de TID varía de acuerdo a la población estudiada y temporalidad en el tiempo (Gráfico 1).

Por ejemplo, en E.E.U.U. la incidencia de tumores carcinoides incrementó más de 4 veces (3), la incidencia de adenocarcinoma aumentó de forma menos pronunciada de 5,7 a 7,3 por millón (3) y la incidencia de linfoma aumentó al doble, de 2,2 a 4,4 por millón (3).

Actualmente se prefiere denominar a los tumores carcinoides como tumores neuroendocrinos. Al presente, son los tumores más frecuentes, con un 42,3% de los casos, seguido de los adenocarcinomas con un 32,6% de los casos (3).

Gráfico 1. Comparación de cambios porcentuales de tipos histológicos entre los años 1973-1979 y 2000-2004 (3).



El intestino delgado es el tercer sitio de localización más frecuente de los tumores neuroendocrinos, antecedido por pulmón y recto (12).



Su incidencia ha aumentado 4 veces entre 1973 y 2004, estimándose en E.E.U.U una incidencia de 9,3 por millón de personas durante el 2004 (3).

Aunque la incidencia varía internacionalmente, estudios en Europa, Canadá y Japón muestran un aumento similar (13).

La localización más frecuente reportada de los tumores neuroendocrinos de intestino delgado es el íleon (14).

En relación a los adenocarcinomas la incidencia varía dependiendo del país en un rango entre 0,12 a 1,45 por cada 100.000 habitantes (15). La incidencia es mayor en América del norte, Europa Oriental y Oceanía, en comparación con Asia, América Sur y América Central (15). En todas las series, el duodeno es el segmento más afectado, con un 55-82% de los casos, seguido por el yeyuno en un 11-22% e íleon en un 7-17% (11).

La mayor parte de los TID son cánceres de tipo esporádico. Sin embargo, la enfermedad de Crohn y la enfermedad celíaca inducen inflamación crónica de la pared intestinal, lo que ha sido asociado a un mayor riesgo de desarrollar TID (10). Estudios recientes han propuesto 3 vías en que la inflamación crónica promueve la carcinogénesis:

- El factor de necrosis tumoral se une al receptor NFKappaB promoviendo la señal de supervivencia de la célula, que es pro-oncogénico.
- Interleukina-6 contrarrestaría la apoptosis de las células.
- En la inflamación crónica hay elevación de COX-2, que también se observa en el desarrollo tumoral (16).

En la enfermedad de Crohn el daño se relaciona con la duración y localización de las lesiones.

Se asocia a un riesgo relativo (RR) estimado que varía entre 17 a 41 veces para adenocarcinomas comparado con la población general (17).

Los pacientes con enfermedad celíaca tienen un RR de 33,2 (95% CI 15,0-60,9) para TID. Se relacionan a un mayor riesgo de adenocarcinomas y linfomas de intestino delgado (16).

Otras situaciones que favorecen el desarrollo de los TID son algunos síndromes hereditarios como la poliposis familiar adenomatosa, el síndrome de Lynch y el síndrome de Peutz-Jeghers (17).

Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar desarrollan adenomas duodenales en un 50-90% de los casos. En estos pacientes, el adenocarcinoma de intestino delgado es el segundo cáncer más frecuente luego del cáncer colorrectal (1) y tienen un RR de 330 para adenocarcinomas de intestino delgado en comparación con la población general (17).

Si bien la mayoría de los tumores neuroendocrinos son esporádicos, pueden aparecer como parte de las familias con síndromes endocrinos como la neoplasia endocrina tipo 1, enfermedad de Von Hippel-Lindau y la neurofibromatosis tipo 1 (17).

En las últimas décadas se ha estudiado la influencia de ciertos factores de riesgo para el desarrollo de tumores intestinales.



Entre los factores de riesgo para cáncer de colon se han mencionado: alcohol, tabaco, azúcar refinada, carbohidratos, carne roja o ahumada, comida grasa o salada. Sin embargo, la evidencia actual para TID es limitada.

Un metanálisis realizado por Bennett et al, informa que el consumo de alcohol podría incrementar el riesgo de adenocarcinomas de intestino delgado con un RR acumulado de 1,51. Este riesgo aumenta en grandes consumidores de cerveza y destilados (25 gramos de alcohol/día)(18).

Con relación al consumo de tabaco, éste podría estar asociado, pero no se encontró un aumento significativo del riesgo para adenocarcinomas de intestino delgado.

Hasta el momento faltan estudios que puedan corroborar una relación de riesgo para el adenocarcinoma con el consumo excesivo de carne y bebidas azucaradas (18).

Con respecto a los tumores carcinoides, tan solo un estudio prospectivo reporta una asociación positiva entre el consumo de grasas saturadas y los tumores carcinoides de intestino delgado (19). Además, se requieren estudios adicionales para asegurar estas relaciones en distintas poblaciones.

Patogénesis.

La baja incidencia de TID, se ha intentado explicar bajo diversas hipótesis, ya que la evidencia es limitada para apoyar a una teoría específica. Las hipótesis propuestas incluyen:

- Rápido recambio del epitelio intestinal que previene el daño por acumulación genética.
- Mayor tejido linfático en el intestino delgado.
- Menor exposición a agentes carcinógenos de nuestra dieta como resultado del rápido tiempo de tránsito.
- Un ambiente alcalino, diluido y carente de bacterias que degradan (9).

La patogénesis de los TID varía de acuerdo con el subtipo histológico:

Adenocarcinoma.

La mayoría de los adenocarcinomas provienen de un adenoma (6). Molecularmente, se describen vías de carcinogénesis similares a la secuencia adenoma-carcinoma del cáncer colorrectal (9). El adenocarcinoma presenta el mismo déficit en el *mismatch repair system deficiency* (MMR-D), que es responsable de la inestabilidad microsatelital en el cáncer colorrectal. Se han relacionado varios genes como KRAS, p53, APC, PIKCA, ERBB2, BRAF, FBXW7 y alelos 18q (15).

La mutación del gen TP53 es una de las más frecuentes, variando en un porcentaje entre 24-52%. La segunda más frecuente fue la mutación del gen KRAS, encontrado entre un 9-57% de los casos de adenocarcinomas de intestino delgado (1). Otro gen implicado es el de B-caderina, observado en un 20 a 50% de los casos. Menos frecuentemente se encontró la mutación del gen APC, con un porcentaje que varía entre un 10-18%.



Este último difiere en relación al cáncer colorrectal, donde suele estar presente en la mayoría de los casos (1).

Tumores neuroendocrinos.

Histológicamente, la mayoría de estos tumores, provienen de células enterocromafines que secretan serotonina, sin embargo, esta hormona se inactiva en el hígado, por lo cual estos tumores tienden a ser hormonalmente inactivos (20).

La carcinogénesis de estos tumores aún no se ha esclarecido y hay escasos estudios en comparación a otros tipos histológicos.

No obstante, se han asociado mutaciones puntuales denominadas variantes de un solo nucleótido. Algunos de los genes asociados son VHL, BRAF, FGFR2, MEN1, SRC, SMAD y FACD2(21).

También se han identificado deleciones, en los cromosomas 11 y 18; y amplificaciones, en los cromosomas 4, 5, 19 y 20; que causan inactivación de los genes de supresión tumoral o la expresión excesiva de oncogenes.

Además se han relacionado vías relacionadas con el cáncer como PI3k/AKT/mTOR y TGF- β (21).

Clínica.

Los síntomas de los TID son variados e inespecíficos. En un estudio realizado por Zollinger *et al*, todos los pacientes con TID presentaron 1 o más síntomas (8). En los pacientes con lesiones benignas, el síntoma más frecuente fue la hemorragia digestiva en un 38%.

Esta se presentó macroscópicamente, oculta (detectada con test de guayaco) o con anemia. Otros síntomas comunes fueron dolor, náuseas o vómitos en el 23%, y pérdida de peso o estreñimiento en el 12%. La invaginación intestinal (12%) fue más frecuente que la obstrucción (4%). La diarrea fue infrecuente, ocurriendo en un 8% de los pacientes (8).

En los pacientes con lesiones malignas el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal, en un 42% de los casos. Le siguieron en orden de frecuencia la baja de peso, en un 28%, y náusea o vómito en un 26%.

El sangrado gastrointestinal fue menos frecuente que en paciente con lesiones benignas. La presencia de ictericia fue reportado como un síntoma ominoso de enfermedad metastásica (8).

La duración de los síntomas varió en un rango desde 1 mes a más de 1 año, con una duración media en lesiones benignas de 6 meses, y lesiones malignas 8 meses (8).

Se pueden describir de acuerdo a los principales subtipos histológicos:

Adenocarcinomas.

La presentación clínica y diagnóstico de los adenocarcinomas de intestino delgado es usualmente tardía. El tiempo medio de espera entre la primera presentación de síntomas y el correcto diagnóstico es aproximadamente 2-8 meses (15). Lo anterior puede explicar que más del 50% de los pacientes se diagnostiquen en estadio III o IV al momento del diagnóstico (6).



En la mayoría de los estudios, los síntomas más frecuentemente descritos son dolor abdominal, pérdida de peso, náusea, vómitos y sangrado gastrointestinal oculto (17).

En un estudio de 217 pacientes con adenocarcinoma de intestino delgado, el 66% presentó dolor abdominal al momento del diagnóstico. Usualmente, este tipo histológico se diagnostica en el contexto de una emergencia, ya sea una obstrucción (40%) o sangrado (20%) (22).

Tumores Neuroendocrinos.

La mayoría de los tumores neuroendocrinos se diagnostican incidentalmente.

Los síntomas más frecuentes incluyen dolor, ictericia, náusea, vómitos, diarrea, obstrucción, sangrado activo o anemia (21).

Una minoría de los tumores neuroendocrinos se presenta con síndromes funcionales como el síndrome carcinoide y síndrome de Zollinger-Ellison (21). El primero suele presentarse cuando se desarrollan metástasis hepáticas extensas que producen un exceso de serotonina. Se caracteriza por *flushing*, diarrea e insuficiencia cardíaca derecha (20). En cambio, el síndrome de Zollinger-Ellison, suele presentarse en los gastrinomas duodenales y se caracteriza por dolor abdominal, diarrea y reflujo esofágico (21).

Diagnóstico.

Frente a la sospecha diagnóstica de TID se pueden realizar múltiples exámenes imagenológicos.

Sólo los tumores localizados en el duodeno proximal y en la porción más distal del íleon pueden diagnosticarse por endoscopia convencional (9). Las principales herramientas diagnósticas para TID se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Metodologías diagnósticas para tumores de intestino delgado.

Tipos de Examen procedimientos		
No invasivos	Enteroclis	por
	tomografía	
Invasivos	Enteroclis	por
	resonancia	
Invasivos	Cápsula endoscópica	
	(mínima invasión)	
	Eneroscopia de doble balón	

Tomografía computarizada o resonancia magnética con enteroclis.

Es un examen no invasivo que implica el uso de tomografía computarizada o resonancia magnética con medios de contraste. El líquido intraluminal (agua), permite distender el lumen del intestino delgado para identificar lesiones con crecimiento intraluminal e identificar una mayor captación de contraste entre las paredes del intestino delgado y el contenido luminal (23).

Tiene una sensibilidad entre 85% a 95% y una especificidad entre un 90% a 96% para el diagnóstico de TID (1). Permite en un mismo examen identificar y estadificar los TID (23).



Las limitaciones de este método son la baja especificidad de los hallazgos, los movimientos de la pared del intestino delgado, la generación de artefactos y las adhesiones postquirúrgicas que pueden observarse a veces simulando un TID (23).

Video cápsula endoscópica.

Corresponde a un examen de baja invasividad, en general, bien tolerado por los pacientes, fácil de realizar (23). Tiene una alta sensibilidad y especificidad para detectar TID (1). Dentro de sus limitaciones destacan:

- .- No permite tomar biopsias.
- .- Baja identificación de lesiones submucosas.
- .- Posible retención de la cápsula en segmento estenóticos del tracto gastrointestinal (23).

Enteroscopia con doble balón.

Es un examen invasivo que requiere sedación y experiencia del operador en el procedimiento. No siempre se logra una evaluación completa del intestino delgado en un solo examen (23).

Permite obtener un diagnóstico histológico, realizar tratamientos endoscópicos (como hemostasis, polipectomía y el retiro de cápsulas endoscópicas retenidas) y colocar marcas para una mejor identificación de los TID en el tiempo de la cirugía (23).

Al igual que la cápsula endoscópica, este examen tiene una alta sensibilidad para diagnosticar anomalías de la mucosa, particularmente lesiones vasculares.

No obstante, son menos sensibles y específicas para lesiones submucosas (10).

Sus principales complicaciones son perforación, sangrado digestivo y otros relacionados con la sedación.

El diagnóstico definitivo se establece luego del estudio histológico, usualmente luego de la resección del segmento comprometido de intestino delgado o menos frecuentemente luego de la evaluación de biopsias realizadas por endoscopia (9).

La tomografía computarizada de tórax y abdomen con contraste intravenoso, son recomendadas para estadificar el tumor. La endoscopia digestiva alta y baja puede indicarse para buscar otros tumores sugerentes de un síndrome asociado (9).

En el contexto de una enfermedad genética o enfermedad de Crohn se debe realizar una exploración completa con resonancia de abdomen y pelvis con enteroclis; o con cápsula endoscópica, cuando se haya descartado una estenosis del intestino delgado.

Además, una vez diagnosticado el TID se recomienda el testeo de enfermedades predisponentes como enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca (9).

Tratamiento.

El tratamiento curativo para la enfermedad localizada, tanto para los adenocarcinomas y los tumores neuroendocrinos de intestino delgado, es la resección completa del tumor.



En la resección quirúrgica se debe tratar de llegar a resecar la pieza con márgenes negativos (R0) junto con linfadenectomía local (11,15, 17, 24).

En el caso de enfermedad metastásica, primero hay que someter el caso de cada paciente a un comité multidisciplinario para saber si se la temporalidad de las acciones terapéuticas a realizar y que resecciones con las recomendadas, y que puede haber casos en que el tumor primario no se reseque salvo que presente obstrucción intestinal aguda, perforación o sangrado no controlado (11,15,17).

Si una evaluación multidisciplinaria concluye que las metástasis son resecables, la resección de las metástasis puede consistir en 1 o 2 procedimientos quirúrgicos, posiblemente con quimioterapia durante el intervalo de los procedimientos (11).

El manejo de los TID avanzado (no resecable o con metástasis) se basa por lo general en el tratamiento con quimioterapia (17). Pocos estudios han sistematizado el tipo de quimioterapia usada para adenocarcinomas de intestino delgado en estadios avanzados. La quimioterapia basada en oxaliplatino parece ser la mejor opción y es el tratamiento de primera línea para adenocarcinomas de intestino delgado avanzado recomendado en las guías francesas (11).

La cirugía citoreductiva y la quimioterapia intraperitoneal se ha propuesto como una opción terapéutica en pacientes con metástasis peritoneales de adenocarcinomas de intestino delgado (17).

En el caso de los tumores neuroendocrinos con síndromes carcinoides la cirugía sólo se reserva para disminuir los síntomas en un tratamiento paliativo. Los análogos de somatostatina pueden ser usados en enfermedad metastásica. Estos análogos tienen efectos limitados en reducción de los bordes del tumor y no hay evidencia concluyente que soporte la quimioterapia como tratamiento para estos tumores (6).

Pronóstico.

En general, el adenocarcinoma de intestino delgado tiene peor pronóstico que el cáncer colorrectal, pero mejor pronóstico que el cáncer gástrico o pancreático, con una mediana de supervivencia superior a 12 meses (11).

La supervivencia a 5 años en adenocarcinomas de intestino delgado es baja (14-33%), disminuyendo de 50-60% en tumores de estadio I (que corresponde a 6-12% de los pacientes) a 3-5% para los pacientes con estadio IV (32-37% de los pacientes al momento del diagnóstico) (17).

Los factores de mal pronóstico son el compromiso linfático, mayor edad, género masculino, márgenes positivos, raza negra, localización del tumor primario en duodeno, pobre diferenciación, márgenes positivos, muestras inadecuadas de linfonodos, bajo nivel de albúmina, alta lactato deshidrogenasa, alto CEA o CA 19.9 (17). Por otra parte, a diferencia de los adenocarcinomas, los tumores neuroendocrinos tienen mejor pronóstico.



La sobrevida a 5 años para los localmente avanzados y metástasis carcinoides varían entre un 40-70% (6).

Perspectivas Futuras:

Se requieren más estudios que permitan establecer una correcta asociación para los factores de riesgo y el desarrollo de TID.

En relación al tratamiento, el perfil genómico de los adenocarcinomas de intestino delgado podría ser útil para realizar tratamiento con inmunoterapia, sin embargo, hasta el momento se desconoce su rol y efectividad (9).

Tips a recordar:

.- Los TID son un tipo infrecuente de neoplasia, sin embargo, su incidencia ha aumentado por su mayor sospecha y avances en herramientas diagnósticas.

.- Los TID malignos se subdividen en 4 tipos histológicos: adenocarcinomas, tumores neuroendocrinos, tumores estromales y linfomas. En las últimas décadas la incidencia de los tumores neuroendocrinos ha aumentado significativamente.

.- Tienen una baja sobrevida por lo cual es vital realizar una sospecha diagnóstica oportuna. La clínica es variada, pero lo más frecuente es el dolor abdominal, baja de peso y vómitos.

.- El estudio imagenológico se realiza con métodos invasivos y no invasivos. Los principales son: TAC con enteroclis, resonancia magnética con enteroclis, cápsula endoscópica y enteroscopia con doble balón.

.- El tratamiento definitivo varía de acuerdo al estadio tumoral.



Referencias.

1. Aparicio T, Zaanani A, Mary F, Afchain P, Manfredi S, Evans TRJ. Small Bowel Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016; 45: 447-57.
2. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, Mukherjee R, Arber N. The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 ; 7: 243-51.
3. 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.
4. Locher C, Batumona B, Afchain P, Carrère N, Samalin E, Cellier C, et al. Small bowel adenocarcinoma: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis.* 2018; 50: 15-9.
5. Sánchez-Ramón A, Cerino-Palomino V, Medina-Franco H. Tumores de intestino delgado: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán." *Rev Gastroenterol Mex.* 2012; 77: 181-5.
6. Pourmand K, Itzkowitz SH. Small Bowel Neoplasms and Polypos. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18: 1-6.
7. Cheung DY, Kim JS, Shim KN, Choi MG. The usefulness of capsule endoscopy for small bowel tumors. *Clin Endosc.* 2016;49: 21-5.
8. Zollinger R, Sternfield W, Scherelber H. Primary Neoplasm of the small intestine. *Am J Surg.* 1986; 151: 654-8.
9. de Bree E, Rovers KP, Stamatiou D, Souglakos J, Michelakis D, de Hingh IH. The evolving management of small bowel adenocarcinoma. *Acta Oncol (Madr).* 2018; 57: 712-22.
10. L.M. M, C. B, F. S, G H, L L, G B, et al. Primary neoplasms of the small bowel at CT: A pictorial essay for the clinician. *Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet].* 2018;22(3):598-608.
11. Aparicio T, Zaanani A, Sorcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, et al. Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis.* 2014 ;46: 97-104.
12. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, Kebebew E, Untch BR, Wang YZ, et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2017; 46: 715-31.
13. Scott AT, Howe JR. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020; 29: 223-41.
14. Moris D, Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Vagios S, Karamitros A, Karaolani G, et al. Update on surgical management of small bowel neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* 2018; 38: 1267-78.
15. Lech G, Korcz W, Kowalczyk E, Słotwiński R, Słodkowski M. Primary small bowel adenocarcinoma: current view on clinical features, risk and prognostic factors, treatment and outcome. *Scand J Gastroenterol.* 2017; 0: 1-9.
16. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: Colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1097-104.
17. Puccini A, Battaglin F, Lenz HJ. Management of Advanced Small Bowel Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2018; 19: 1-14.



18. Bennett CM, Coleman HG, Veal PG, Cantwell MM, Lau CCL, Murray LJ. Lifestyle factors and small intestine adenocarcinoma risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39: 265-73.
19. 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.
20. Larouche V, Akirov A, Alshehri S, Ezzat S. Management of small bowel neuroendocrine tumors. *Cancers (Basel).* 2019; 11: 1-21.
21. Xavier S. Small bowel neuroendocrine tumors: From pathophysiology to clinical approach. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016; 7: 117.
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. Emanuele R, Anastasios K, Geogiou J, Marco P. Small bowel tumours: update in diagnosis and management. *Key Top Gen Surg.* 2002; 273-7.
24. Gangi A, Anaya DA. Surgical Principles in the Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2020; 21 (11).