

# İNCE BARSAKLARIN MALİGN TÜMÖRLERİ

**Prof.Dr.Ahmet Dobrucalı**

İnce barsakların malign tümörleri seyrek görülen bir hastalık grubunu oluşturur ve tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %1-3 ünden sorumludur. Adenokarsinomlar, lenfomalar ve karsinoid tümörler en sık görülen ince barsak tümörleridir. Adenokarsinom görülme sıklığı duodenumdan ileuma doğru gidildikçe azalırken lenfomalar daha çok distal ince barsaklarda yerleşim gösterirler. İnce barsağın malign tümörlerinin %20 si duodenumda, %30 u jejunumda ve %50 si de ileumda yer alır. İnce barsakların primer tümörleri dışında karın içindeki diğer organ kanserlerinin yayılımı sonucunda da ince barsaklarda metastatik tümörler ortaya çıkabilir. İnce barsak tümörlerinde genellikle yemek sonrasında ortaya çıkan karın ağrısı ile birlikte aralıklı subileus / ileus atakları ve kronik gizli kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi en sık görülen bulgulardır.

## İnce barsak adenokanserleri

Adenokanserler ince barsak tümörlerinin yaklaşık olarak yarısından sorumludur. Duodenumda (ampuller ve periampuller bölge) daha fazla olmak üzere jejunum ve ileumda da görülebilirler. Ailevi poliposis sendromlarında (Familiyal polipozis, Gardner sendromu, Peutz-Jeghers sendromu vb.) ve ince barsakların Crohn hastalığında incebarsaklarda adenokanser gelişme sıklığı artmıştır. İnce barsak adenokanserleri genelde infiltratif ve anüler formda (halka şeklinde) olup polipoid veya vejetan form nadirdir. Mukozada ülserasyonlar ve barsak lümeninde daralma bulunur. İnce barsak adenokanserleri ince barsak mukozasındaki kript epiteline bulunan glandüler yapılardan kaynaklanırlar ve genellikle iyi veya orta derecede farklılaşma gösteren ve mukus salgılayan tümörlerdir. Bölgesel lenf bezleri ve karaciğer en sık metastaz saptanan bölgelerdir.

Kronik gizli kan kaybı ve buna bağlı demir eksikliği anemisi ince barsak kanserlerinde en sık görülen klinik bulgudur. Diğer belirtiler tümörün lokalizasyonuna göre değişebilir. Duodenumdan kaynaklanan tümörlerde epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve tıkanma tipinde sarılık görülebilirken daha distaldeki tümörlerde tekrarlayan karın ağrıları, barsak seslerinde artış, karında distansiyon, kilo kaybı ve tekrarlayan ileus / subileus atakları daha sık görülen bulgulardır. Semptomların ortaya çıkması ile tanı koyulması arasında geçen süre 3-16 ay arasında değişebilir. Bazı hastalarda daha önce hiçbir şikayet olmayabilir ve tanı aniden ortaya çıkan bir ileus tablosu nedeniyle uygulanan laparotomi sonrasında koyulur. Özellikle yemeklerden sonra gelen kramp tarzında karın ağrıları ile birlikte kilo kaybının varlığı ince barsak tümörü olasılığını akla getirmelidir. Dışkıda gizli kan pozitifliği ve demir eksikliği anemisi tanıda yardımcı olabilecek bulgulardır. Böyle bir kliniği olan ve ince barsak tümöründen şüphelenilen bir hastada çekilecek çift kontrastlı ince barsak grafisinde (Enteroklizis) ince barsakta anüler daralma, vejetan kitle ve/veya lokal bir alanda mukozada düzensizlik görülmesi tanıyı destekler. Duodenum ve terminal ileumun son kısımlarındaki lezyonlara gastroskopi ve kolonoskopi ile ulaşarak doku örneği alınabilirken ince barsağın diğer kısımlarındaki lezyonlara ulaşmak için enteroskopi gerekir. Bu incelemelerin yapılamadığı veya sonuç alınamadığı hallerde gecikilmeden laparotomi yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme tanıda yardımcı olabilecek diğer inceleme yöntemleridir.

İnce barsak adenokanserlerinin tedavisi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Ampuller ve periampuller tümörlerde prognoz daha iyidir. Jejunal ve ileal kanserlerde mezenterleri ve lenf bezlerini içine alacak şekilde geniş rezeksiyon yapılır.

## **Ampulla tümörleri**

Ampüller tümörler nadir görülen tümörlerdir. Otopsi çalışmalarında rastlanma sıklığı %0,05-0,1 dir. Sindirim sistemi kanserlerinin %0,05-0,2 sinden, pankreatikoduodenal tümörlerin %10-30 undan sorumludur. Erkeklerde daha sık olmak üzere (E/K: 1,5) daha çok 50-70 yaşları arasında görülür. Familial adenomatöz poliposiste papilla ve çevresinde adenom görülme sıklığı artmıştır (>%50) ve ampüller tümörler daha genç yaşlarda ortaya çıkabilir. Bu hastalarda ampuller ve periampuller bölge tümörü görülme sıklığı artmış olduğundan düzenli aralıklarla endoskopik kontrollerin yapılması gerekir.

Vater ampullasının tümörleri genellikle küçük olup nadiren 2-3 cm büyüklüğe ulaşırlar. Tipik olarak yumuşak kıvamda ve polipoid yapıdadırlar ve nadiren metataz yaparlar. Tümörün bu bölgedeki adenomlardan geliştiği düşünülür. Ampulla tümörlerinin büyük bir çoğunluğu adenokanserlerdir. Tümör genellikle Vater ampullası epitelinden kaynaklanırsa da pankreas, pankreatik kanal epiteli, distal koledok epiteli veya duodenum mukozasından da orjin alabilir (Periampuller tümörler).

Ampulla tümörlerinde en sık görülen klinik bulgular ikter ve akolik feçes (%60-85), karın ağrısı (%40-60), kilo kaybı (%20-50), anemi (%30-40), bulantı ve kusma (%20-30) ve melena dır (%10-20). Beden muayenesi sırasında hastaların %25-35 inde ağrısız hidropik safra kesesi palpe edilebilir (Courvoisier belirtisi). Hastalığın erken döneminde tümörün zaman zaman nekroze olması nedeniyle ikter aralıklı olabilir. Akolik feçese kan karışması ile oluşan gümüş rengine dışkı hastaların ancak %5 inden az bir kısmında görülür. Serum alkalin fosfataz ve gamma GT seviyeleri yükselmiştir. Kolelithiasis, koledokolithiasis, pankreas kanserleri ve kolanjiokarsinom ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

Endoskopi, ampuller ve periampuller bölgenin direkt olarak görülmesine ve histolojik tanı için doku örneği alınmasına olanak sağlaması bakımından ilk uygulanacak teşhis yöntemidir. Abdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi, karaciğerin, safra yollarının ve pankreasın değerlendirilmesinde ve hastalığın evrelenmesinde kullanılacak görüntüleme yöntemleridir. Endosonografi (endoskopik ultrasonografi) tümör derinliğinin anlaşılmasında ve tedavide seçilecek yöntemin belirlenmesinde yardımcı olur. ERCP (endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi) tanı, ayırıcı tanı ve cerrahi tedavi uygulanamayacak vakaların palyatif tedavisinde kullanılacak yöntemdir ve ampulla tümörü olan tüm vakalarda yapılmalıdır. Serumda CA-19-9 ve CEA seviyeleri yüksek düzeylere ulaşabilir ve şüpheli vakalarda tanıda yardımcı olabilir.

Ampulla kanserleri nadiren metastaz yaparlar, genellikle komşu lenf nodları, porta hepatitis ve karaciğere lokal infiltrasyon oluşur. Lenf nodu tutulumunun miktarı prognozu kötü yönde etkileyen bir faktördür. Benign ve erken evredeki malign ampuller tümörler endoskopik olarak çıkarılabilir veya cerrahi olarak rezeke edilebilirler. İleri evredeki tümörlerde geniş cerrahi rezeksiyon yapılması gerekir (Whipple operasyonu ).

Ampuller tümörler erken dönemde yakalandıklarında tam kürle sonlanacak şekilde tedavi edilebilen tümörlerdir. Tedavi edilmeyen vakalar kolestaz tablosuyla aylar içinde kaybedilir. Hayatta kalım süresi tümörün evresine göre değişir. Genel olarak bakıldığında tedavi edilen vakalarda 5 yıllık yaşam oranı %25-30 civarındadır. Ampullaya sınırlı ve lenf nodu tutulumu olmayan lokal tümörü olan hastalarda 5 yıllık yaşam oranı %100 ken tümörün pankreasa ve komşu organlara invaze olduğu ve lenf nodu tutulumunun bulunduğu vakalarda bu oran çok düşüktür (%0-25). Pankreatik kanaldan kaynaklanan tümörlerde prognoz daha kötüdür.

## İnce barsağın karsinoid tümörleri

Karsinoid tümörler nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan, serotonin ihtiva eden ve salgılayan nöroendokrin tümörlerdir, (Serotonin veya 5-hydroxytryptamine, 5-HT). Serotoninden başka histamin, substance-P, bradikinin, vasoaktif intestinal peptit (VIP), nöropeptit Y, gastrin, ve ACTH da sentezleyebilir ve salgılayabilirler. Gastrointestinal tümörlerin %1-2 sini oluşturur. Erkek ve kadınlarda aynı sıklıkta görülür. Hastaların çoğunluğu 55-65 yaş aralığındadır. Özellikle appendix, ince parsak, mide ve rektumda olmak üzere gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde bulunabilirse de bronşlar, safra yolları, over ve testis gibi barsak dışı bölgelerde de yerleşim gösterebilirler. İnce barsaklar orta ve son barsaktan kaynaklanan karsinoid tümörlerin sıklıkla görüldüğü bölgedir ve tümör çoğunlukla ileumda lokalizedir. Çoğunlukla benigndir ancak bazen malign fenotip gelişebilir ve karaciğer metastazları oluşabilir. Barsakta lokal fibrozis oluşturabilir ve barsak tıkanmasına yol açabilirler. Kramp şeklinde karın ağrıları, bulantı ve kusma ile kendini gösteren subileus / ileus atakları ve kanamalar görülebilir.

Barsak karsinoidlerinde tümörden salgılanan aminler ve hormonlar karaciğerde metabolize edildiğinden bu maddelere bağlı sistemik etkiler görülmez. Karsinoid tümörlerin ancak %10 dan azında karsinoid sendrom oluşur. İnce barsak karsinoidlerinde bu oran biraz daha yüksektir. Karaciğer metatazı olan olgularda veya tümör ekstraintestinal organlardan kaynaklandığında aktif maddeler direkt olarak sistemik dolaşıma karışacağından karsinoid sendrom oluşur. Karaciğerde metastaz bulunan vakalarda vazomotor bozukluklar, flushing, sekretuar tipte diyare, dispne, wheezing (bronkospazm), karın ağrısı, halsizlik, deri döküntüsü, pellegra ve kalp kapak hastalığı gibi karsinoid sendroma ait klinik bulgular ortaya çıkabilir. Yüz ve vücudun üst kısımlarında flushing hastaların %80 inde görülür. Bazı hastalarda kalıcı telanjiektaziler oluşabilir. 5-HT nin aşırı sentezi nedeniyle tryptofanın tüketilmesi bu maddenin öncü madde olarak kullanıldığı nicotinamide sentezinin aksamasına ve pellegra benzeri bir tablonun oluşmasına sebep olur (demans, diyare, deri döküntüleri). Karsinoid sendromlu hastaların %25-40 ında endomyokardial fibrozis, kalp kapaklarında kalınlaşma ve fonksiyon bozukluğu bulunur. Lezyonlar genellikle sağ kalpde bulunursa da akciğer metatazı veya bronşial karsinoid tümör varlığında sol kalpte de lezyonlar oluşabilir. En sık triküs pit ve pulmoner kapak tutulur.

İnce barsak karsinoidleri öncelikle ince barsaklara ait semptomlar oluşturabileceği gibi bazı hastalar sistemik bulgularla hekime başvurabilirler. Karın ağrısı ve obstrüktif bulgularla seyreden vakalarda çift kontrastlı ince barsak grafisi (enteroklizis) ile tümörün yeri saptanabilir. Enteroskopi ile doku örneği alınabilir. Serotoninin metaboliti olan 5-HIAA (5-hidroxyindole acetic acid) in 24 saatlik idrardaki miktarının ölçülmesi tanıda yardımcıdır. Karsinoid tümörlerin salgıladığı nöron spesifik enolaz (NSE), sinaptofizin ve kromogranin A (CgA) gibi diğer proteinlerin serum seviyeleri yükselmiş olabilir. Bunlar içinde pratikte en sık kullanılan ve en spesifik olan tarama testi CgA dır. Bu maddeler immunhistokimyasal marker olarak da kullanılır. İmmunhistokimyasal incelemede karsinoid tümörlerin %75 inde CgA, %55 inde NSE ve %90 da da prostat spesifik asit fosfataz pozitif bulunur. Sistemik bulgularla başvuran hastaların ancak yarısında primer odak saptanabilmektedir. Radyoaktif madde ile işaretli somatostatin analogları ile sintigrafi (Somatostatin reseptör sintigrafisi - Octreoscan) ve PET (pozitron emission tomography) tümörün lokalizasyonunun saptanmasında kullanılabilecek diğer yöntemlerdir. PET in duyarlılığı diğer tümörlerde olduğundan daha düşüktür (<%30). Octreotid sintigrafisinin sensitivitesi %80-90 civarındadır.

Temel tedavi cerrahi rezeksiyondur. Distal ileal karsinoidlerde sağ hemikolektomi de yapılmalıdır. Birden çok metastaz varlığında primer tümörün rezeksiyonu sonrasında tedavi palyatiftir. Bu durumda uzun etkili somatostatin analogları tedavide yardımcıdır. Bir somatostatin analogu olan octreotid günde 2 veya 3 kez cilt altına enjekte edilerek kullanıldığında tümör hücrelerinden sekresyonu baskılayarak hastaların çoğunda semptomatik bir düzelme sağlar. Yeni geliştirilen uzun etkili somatostatin analogları uygulama kolaylığı nedeniyle tercih edilebilir, (Lanreotide, 2 haftada bir İM enjeksiyon ve Sandostatin-LAR, 4 haftada bir İM enjeksiyon ). Kemoterapi etkisizdir. Tanı koyulduktan sonra 15 yıl hayatta kalma süresi lokalize ve rezektabl tümörü olanlarda %60 ken anrezektabl tümörü olanlarda bu oran %10 un altına düşer. Karsinoid tümörler diğer gastrointestinal tümörlerden daha yavaş büyüdüklerinden karaciğer metastazı geliştikten sonra ortalama yaşam süresi 10 yıldır.

### **İnce barsağın stromal tümörleri (GIST- Gastrointestinal stromal tümörler)**

Gastrointestinal sistemin stromal tümörleri düz kasdan kaynaklanan tümörler (leyomyoma ve leyomyosarkoma), nöral tümörler (Schwannoma ve nörofibroma) ve GIST ler olarak sınıflandırılabilir. GIST ler üst gastrointestinal sistemde intramural kitleler şeklinde görülen ve intestinal Cajal hücrelerinden kaynaklanan mezenşimal / stromal neoplazmlardır. Cajal hücreleri myenterik nöron ağında bulunan, fibroblastlar ve düz kas hücrelerine benzeyen ve barsaklardaki motor aktiviteyi düzenleyen pacemaker hücreleridir. Tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %0.5 den azını, gastrointestinal sistemden kaynaklanan mezenkimal tümörlerin ise %80 ini oluştururlar. Mide tümörlerinin %2 sini, incebarsak tümörlerinin %14 ünü ve kolon tümörlerinin de %0.1 ini GIST ler oluşturur. GIST ler gastrointestinal kanalın özefagustan anüse kadar her seviyesinde bulunabilmekle birlikte daha çok midede (%40-70), ince barsaklarda (%20-40) ve kolonda (%5-15) ortaya çıkarlar. Mezenter, retroperitoneal bölge ve omentumda da görülebilirler. Kadın ve erkekte eşit sıklıkta görülürler.

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Tümörler genellikle büyük çaplara ulaşmaya kadar semptom vermez ve çoğu kez diğer nedenlerle yapılan incelemeler sırasında tesadüfen saptanırlar. Ortaya çıkan semptomlar tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu ile ilişkilidir. Bazı olgularda nonspesifik dispeptik yakınmalar bulunabilir (%15). İleri evredeki hastalar palpabl kitle, karın ağrısı (< %10) veya gastrointestinal kanama ile (%25) gelebilirler. Nadir de olsa masif kanamalar görülebilir. Özefagus ve kardiada yerleşim gösteren tümörlerde disfaji, pilor, çekum ve rektumdaki tümörlerde de obstrüktif semptomlar (%3) ortaya çıkabilir. GİST ler genellikle barsak dışına doğru (eksofitik) büyüme gösterirler. Hastaların yaklaşık 1/3 ünde (%15-50) ilk başvuru sırasında karaciğer, periton ve retroperitoneal bölge metastazı bulunur. GİST lerde lenfatik tutulum ve yayılım nadirdir. Karaciğer metastazlı olgularda ikter ve asit, distal rektumdaki GİST lerde akciğer metastazı bulunabilir.

Endoskopik incelemede GİST ler lümene doğru çıkıntı yapan geniş tabanlı, sert kıvamda ve submukozal yerleşimli polipoid kitleler şeklinde görülürler. Kitlenin ortasında göbek tarzında çöküntü veya ülserasyon bulunabilir. Endosonografi ve endosonografik biyopsi tanıda yardımcıdır. GİST ler endosonografide muskularis propria ya da submukozada yerleşmiş yuvarlak veya oval formda hipoekoik kitleler şeklinde görülürler. Tümörün 4cm den büyük olması, cidar düzensizliği ve içinde ekojenik odaklar ve kistik düzensizliklerin varlığı malignite düşündüren bulgulardır. 3cm den küçük ve düzgün yapıdaki tümörler genellikle benigndir. Endosonografi sırasında yapılacak ince iğne aspirasyon biyopsisi ile (FNAB – Fine needle aspiration biopsy) diğer mezenkimal tümörler arasında ayırıcı tanı yapılabilir. Bilgisayarlı tomografide (BT) kontrast tutan parlak kitleler şeklinde görülürler. PET nin (pozitron emisyon tomografisi) erken tanı ve tedaviye cevabın izlenmesinde BT ye daha üstün olduğu gösterilmiştir.

Tirozin kinazlar fosfatın ATP dan polipeptitlerdeki tirozin artıklarına transferini katalize eden ve hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve apoptozu kontrol eden enzimlerdir. Ligand olmadığında tirozin kinaz monomerik ve inaktiftir. Reseptörün ekstrasellüler bölgesine ligand bağlanması sonucunda tirozin kinaz aktive olarak reseptör üzerinde intrasellüler hedef proteinler için özel bağlantı bölgeleri oluşturur. KIT proteini veya CD117 (CD34) tirozin kinaz aktivasyonu için gerekli olan bir transmembran reseptörüdür. GIST lerin %90 ında histopatolojik incelemede bir myeloid progenitör hücre transmembran antijeni olan CD34 (CD 117 veya KIT proteini) saptanır. KIT proteini hemopoetik kök hücrelerinde, germ hücrelerinde, mast hücrelerinde ve Cajal hücrelerinde de yüksek oranda bulunur ve bu hücrelerin büyüme, gelişme ve farklılaşmalarında önemli rol oynar. KIT e ilave olarak GIST lerin %80 inde CD34 için de pozitif boyanma görülür. GIST lerin %30 unda leyomyomlar için tipik olan düz kas aktini, %5-20 sinde ise Schwannoma'lar için karakteristik bir nöral hücre markeri olan S-100 pozitif bulunabilir (Tablo-1).

|                   | <b>KIT protein<br/>(CD 117)</b> | <b>Düz kas<br/>aktin</b> | <b>S-100</b>    |
|-------------------|---------------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>GIST</b>       | Pozitif (%90)                   | Pozitif (%30)            | Pozitif (%5-20) |
| <b>Leyomyoma</b>  | Negatif                         | Negatif                  | Negatif         |
| <b>Schwannoma</b> | Negatif                         | Negatif                  | Pozitif         |

**Tablo-1:** Mezenkimal tümörlerin immunhistokimyasal özellikleri (5)

Tüm GİST lerin malign potansiyele sahip olabilecekleri düşünülerek izlenmeleri gerekir. Tümör büyüklüğü ve histopatolojik, incelemedeki mitotik aktivite sürviyi etkileyen iki önemli faktördür. Düşük risk gurubundaki hastalarda ortalama sürvi 16 yıl iken yüksek risk gurubunda bu süre 3 yıla inmektedir (Tablo-2). Mideden kaynaklanan GİST lerde prognoz daha iyidir.

| <b>Risk</b> | <b>Tümör<br/>hacmi (cm)</b> | <b>Mitoz oranı</b> | <b>Ort. yaşam<br/>süresi (yıl)</b> |
|-------------|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|
| Çok düşük   | <2                          | <5 / 50 BB         | >16                                |
| Düşük       | 2 - 5                       | <5 / 50 BB         | >16                                |
| Orta        | <5                          | 6 -10 BB           | 14                                 |
| Yüksek      | 5 - 10                      | < 5 / 50 BB        | 14                                 |
|             | 5                           | > 5 / 50 BB        | 3                                  |
|             | 10                          | Herhangi bir oran  | 3                                  |
|             | Herhangi bir<br>büyüklük    | > 10 / 50 BB       | 3                                  |

**Tablo-2:** GIST lerde tümör büyüklüğü ve mitoz oranı ile hatatta kalım süresi arasındaki ilişki (BB- Büyük büyütme) (5 )

GİST lerin büyük çoğunluğu 3cm den küçük olduğundan çoğunlukla benign bir gidiş söz konusudur. Endoskopla ulaşılabilen bölgelerdeki küçük GİST ler endoskopik yöntemlerle çıkarılabilir. Daha büyük tümörlerde cerrahi rezeksiyon tercih edilmelidir. İlerlemiş metastatik vakalarda tümör hacminin küçültülmesi amacıyla verilebilecek ajan bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib dir (Gleevec) (400mg/ gün). Metastatik ve rekürren

GİST lerde bu ilaçla tedavi sonrasında vakaların %60-70 inde kısmi küçülme elde edilebilirken tam remisyon oranı %5 in altındadır.

İnce barsakların mezodermal kökenli diğer bir malign tümör çeşidi sarkomlardır. Düz kaslardan kaynaklanan leyomyosarkomlar en sık görülen tiptir. 50-70 yaşları arasında ve daha çok ileumda görülürler. Yavaş büyüyen tümörler olup büyüdülerinde merkezlerinde iskemiye bağlı olarak ülserasyon oluşur. Daha çok eksofitik (dışa doğru) büyüme gösterdiklerinden komşu organ tutulumu sık olarak görülür. Lenf düğümü ve karaciğer metastazları geç dönemde ortaya çıkar. Kolik tarzında karın ağrıları, gastrointestinal kanama, bulantı, kusma ve kilo kaybı görülebilir. Anjiosarkomlarda vasküler yapı belirgin olduğundan şiddetli kanamalar görülebilir. Görüntüleme yöntemlerinde santral nekroz içeren kitleler şeklinde görülürler. Tedavi primer tümörün ve direkt yayılım alanının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Lenfatik yayılım seyrek ve geç olduğundan genellikle lenf nodu diseksiyonu gerekmez. Beş yıllık yaşam oranı %20-50 arasındadır. Cerrahi tedavi uygulanamayan olgularda radyoterapi ve kemoterapi düşünülebilir.

## **İnce barsak lenfomaları**

Ortalama 4 m uzunluktaki ince barsaklar vücudun en büyük lenfoid dokusunu oluşturur. MALT (Mucosa Associated Lenfoid Tissue) olarak adlandırılan bu doku lamina propriada yerleşmiş yaklaşık 30.000 lenf düğümü içerir. Bu lenfoid dokunun immunreaktif özelliği ve epitelin oluşturduğu bariyer dış dünyadan gastrointestinal yolla vücuda giren eksojen maddelere (gıdalar vb.), enfeksiyöz ajanlara ve toksinlere karşı koruyucu bir engel teşkil eder. Bu komplike sistemin fonksiyonlarındaki bozukluk çok değişik mide ve barsak hastalıklarına neden olabilir ki bunlardan biri de gastrointestinal sistem lenfomalarıdır.

### **Etyoloji**

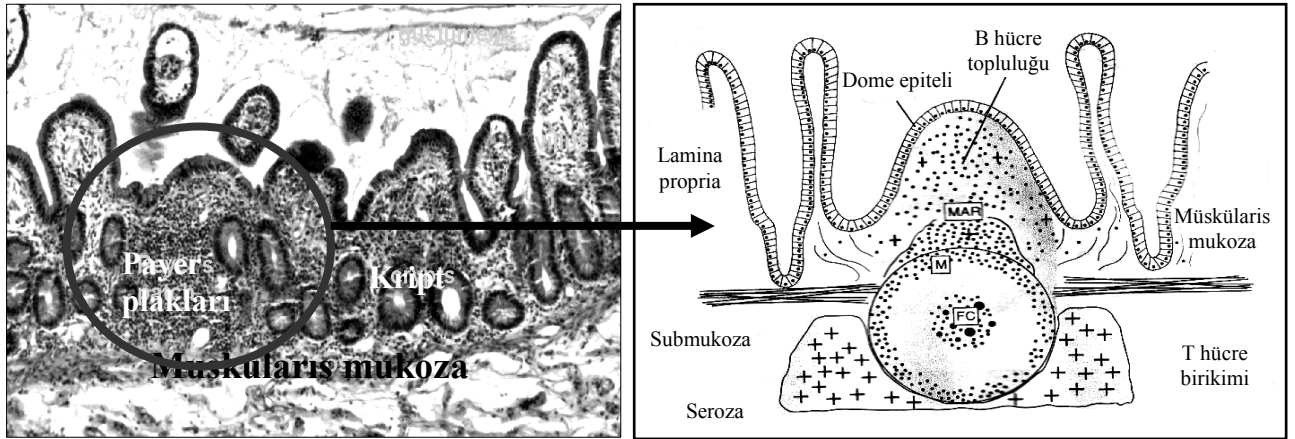
Lenfoid hiperplazi gibi benign lezyonlarda düzenli morfolojik yapı korunmakla birlikte enterik stimuluslar poliklonal B hücre cevabını uyarabilir ve lenf düğümünde marginal bölgeden (MAR-marginal zone) veya folikül merkezinden (FC- foliküler center) kaynaklanan aşırı bir hücre çoğalmasına yol açabilir. Altta yatan uyarıcı nedenin ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyon ajanlarının gastrointestinal sistemdeki MALT dokusunun benign ve malign lenfomaların gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bunun en iyi bilinen örneği helicobacter pylori'nin gastrik MALT tipi lenfomaların etkeni olduğunun gösterilmesidir ki hastalığın erken döneminde bakterinin antibiyotiklerle erdike edilmesiyle tam düzelme sağlanır. Primer proksimal intestinal lenfomada intestinal mukozadaki immunoblastların tekrarlayan enterik enfeksiyonlar nedeniyle uzun süreli uyarılımı alfa ağır zincir sekresyonu ile karakterize plazmasitik tipte MALT lenfoması gelişimine yol açmakta ve hastalığın erken döneminde uygulanacak uzun süreli antibiyotik tedavisi ile tam düzelme elde edilmektedir (IPSID- Immunoproliferatif small intestinal disease, alfa ağır zincire hastalığı veya Akdeniz tipi lenfoma olarak da adlandırılır).

T hücreli lenfomaların daha farklı patogenetik mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Bu tür lenfomalar gluten enteropatisi (çölyak hastalığı) ile belirgin bir birliktelik gösterir. Nontropikal sprue olarak da bilinen klasik çölyak hastalığında aşırı intraepitelyal T hücre birikimi ve çoğalımı neoplazik transformasyona ve T hücreli lenfoma gelişimine yol açabilir (Enteropati ile birlikte olan T hücreli lenfoma, EATCL- Enteropathy associated T cell lymphoma). Sıkı bir glutensiz diyet uygulanması çölyak hastalığında lenfoma gelişimini önlemektedir. Bu bulgu gliadinin malign transformasyonun başlamasında uyarıcı rolü olduğunu düşündürmektedir.

Konjenital veya edinsel immün yetersizlikle giden hastalıklarda (AIDS, uzun süreli immunsupresiv tedavi vb.) gastrointestinal lenfoma oluşma sıklığı artmıştır. Gastrointestinal sistemin primer lenfomalarında da hem sentez azalması ve hem de kayıp nedeniyle serum immunglobulin seviyelerinde azalma görülür.

### Histopatoloji

İnce barsakların primer ve sekonder malign lenfomaları non-Hodgkin tipi lenfomalardır ve değişik şekillerde sınıflandırılırlar. Tablo-3 de uluslararası lenfoma çalışma gurubunun sınıflaması (International lymphoma study group) görülmektedir. Primer ince barsak lenfomalarının en sık görülen tipi lenf folikülünde marginal zon olarak adlandırılan periferik bölgeden kaynaklanan ve yüzey epiteline (dome epiteli) yayılarak hasar oluşturan (lenfoepitelyal lezyon) B hücreli MALT tipi lenfomalardır (Şekil-1). Bazı MALT tipi tümörlerde (IPSID gibi) antijenik uyarının hastalığın erken döneminde ortadan kaldırılmasıyla tam düzelme elde edilebilir. Seyrek görülen bir B hücreli lenfoma türü olan ve lenf folikülünün periferik bölgesinden (mantle zone) kaynaklanan malign lenfomatöz polipozisde barsak epiteli hasarlanmamıştır. Farklı intestinal lenfomalarda barsaklardaki tutulum bölgesi ve tümör büyümesinin özellikleri tablo-4 de görülmektedir.



**Şekil-1:** İnce barsaklardaki Payer plaklarının MALT (Mucosa Associated Lenfoid Tissue) dokusundaki görünümü. FC:Follicle center, M:Mantle (kabuk), MAR: Marginal zone. Payer plakları mukozada villöz yapılar arasında bulunan kubbecik şeklindeki (DOME) yapılardır ve M hücrelerini (Microfold cells) içeren epitelle (DOME epithelium) örtülüdür. M hücreleri lümendeki antijenik yapıları alıp lenfositlere sunan hücrelerdir. DOME bölgesi B lenfositlerinden zengin bir hücre popülasyonuna sahiptir. T hücreleri B hücre folikülünün serozal ve inferolateral tarafında yoğunlaşmıştır (1).

### Benign lenfomalar

**Fokal nodüler hiperplazi** terminal ileumda ortaya çıkar ve özellikle çocuklarda, genç erişkinlerde ve erkeklerde görülür. İleoçekal invajinasyona, apandisit benzeri bir tablonun oluşmasına veya kanamaya neden olabilir. *Foliküler enterit* (enteritis follicularis) veya *psödo-poliposis lenfatika* olarak da adlandırılır. Barsak duvarındaki kalınlaşma bazı hastalarda muayene sırasında sağ alt kadranda palpe edilebilir ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Teşhisten önce birkaç hafta süren sağ alt kadranda ağrısı bulunabilir. Lökosit sayısı, sedimantasyon ve CRP gibi laboratuvar değerleri normal sınırlardadır. Enteroşilizis veya konvansiyonel ince barsak grafisinde ileoçekal bölgede kısmi tıkanma veya kitle görünümü saptanabilir. Malign lenfomalardan ayırmda histolojik tanı gereklidir. Bu amaçla genellikle endoskopi kullanılırsa da bazı hastalarda rezeksiyon gerekebilir. Fokal nodüler

hiperplazinin görüldüğü diğer bir hastalık '*common variable immun deficiency sendromu*' dur. Kronik ishal, serum immunglobulin seviyelerinde ileri derecede azalma, hücrel immunitede aksama ve fırsatçı enfeksiyonların varlığı ile (CMV, Tbc. vb.) kendisini gösterir. Endoskopide duodenum mukozasındaki nodüler görünümü tipiktir.

Oldukça seyrek görülen **diffüz nodüler hiperplazi** ise ince barsaklarda uzun bir segmenti tutar ve genellikle konjenital veya edinsel immun yetersizlikle birlikte bulunur. Immunglobulin eksikliği ile birlikte olmayan nodüler hiperplazi MALT tipi lenfolamalarda da görülebilir. Kolik tarzında karın ağrıları ve subileus atakları nedeniyle yapılan radyolojik incelemede hastalığın farkına varılır. Malign lenfomadan ayırıcı tanı için mutlaka histolojik inceleme yapılması gerekir.

İnce barsağın benign lenfomaları genellikle ileus semptomları oluşturur ve tedavide ilk tercih edilecek yöntem rezeksiyondur. Bakteriyel enfeksiyon varlığından şüphelenilen vakalarda uzun süreli antibiyotik (6-12 ay süre ile Tetrasiklin) tedavisi uygulanır. Bazı vakalarda spontan düzelme görülebilir. Prognoz iyidir.

## **Malign lenfomalar**

Otopsi çalışmaları generalize non-Hodgkin lenfoma ve lenfositik lösemi vakalarının ortalama 1/3 inde (%15-45) ince barsaklarda da sekonder tutulum olduğunu göstermiştir. Bu hastalıkların seyri sırasında ince barsak mukozasının lenfomatöz infiltrasyonu kanama veya obstrüksiyona neden olabilir. Primer malign ince barsak lenfomaları barsak duvarından kaynaklanan ektranodal orijinli tümörlerdir. Hastalığın klinik bulguları tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve obstrüktif potansiyeline göre değişir (Tablo-4 ve 5).

### **I- Benign lenfoma**

- A- Fokal lenfoid hiperplazi
- B- Diffüz nodüler lenfoid hiperplazi

### **II- Malign lenfomalar**

- A- İnce barsakların sekonder tutulumu
  - 1- Nodal lenfomalar
  - 2- Lenfositik lösemi
- B- Primer incebarsak non-Hodgkin lenfoması
  - 1- B hücre orjinli lenfomalar
    - a- MALT (Mucosa associated Leymhoid Tissue) lenfoması
      - Western tipi, marginal zon lenfoması
      - IPSID (Immunoproliferative small İntestinal disease)  
(Alfa ağır zincir hastalığı veya Akdeniz tipi lenfoma olarak da bilinir)
    - b- Mantle cell lymphoma (Malignant lenfomatous polyposis)
    - c- Burkitt ve Burkitt benzeri lenfomalar
  - 2- T hücre orjinli lenfomalar
    - a- Enteropati ile birlikte olan T hücreli lenfomalar (EATCL)
    - b- Enteropati ile birlikte olmayan T hücreli lenfomalar

### **III- İmmun yetersizlikle giden hastalıklarda görülebilen lenfomalar**

- A- Konjenital immun yetersizlik sendromları
  - 1- Common variable immunodeficiency syndrome
  - 2- X-linked lenfoproliferatif sendrom
- B- Edinsel immun yetersizlik
  - 1- Organ transplantasyonu
  - 2- İmmüsupresiv tedavi veya kemoterapi
  - 3- AIDS

---

**Tablo-3:** İnce barsak lenfomalarında sınıflama (1)

**B hücreli MALT tipi lenfomaların bir alt gurubu olan Batı tipi lenfomalar (Western type lymphoma)** malign ince barsak lenfomalarının yaklaşık %70 ini oluşturur. Sıklıkla yaşlı popülasyonda ve 60 yaş civarında görülürse de her yaş gurubunda rastlanabilir. En sık görülen semptom genellikle kolik tarzında olan karın ağrısıdır. İshal ve subileus atakları karın ağrısına eşlik edebilir. Kilo kaybı ve intestinal kanama görülebilecek diğer belirtilerdir. Hastalar genellikle nonspesifik belirtilerle başvurduklarından teşhiste hastalığın akla gelmesi önemlidir. Semptomların ortaya çıkmasından teşhise kadar geçen süre her hastada değişik olabilir, örneğin, perforasyon veya ileus gelişen vakalarda acil cerrahi girişim nedeniyle teşhis saatler içinde koyulabilirken daha hafif semptomlarla başvuran vakalarda bu süre bir kaç yılı bulabilir.

Enteroklizis ince barsak lenfomalarının teşhisinde ilk tercih edilecek yöntemdir ve fokal veya multifokal olabilecek bir tutulumu gösterir. İnce barsakların herhangi bir seviyesinde ve genellikle bir bölgede tutulum görülür (Şekil-2). Mezenterik lenf nodları büyümüş olabilir. Hastaların %25 inde mide, ince barsaklar ve kolonun birlikte tutulduğu ve generalize hastalık bulguları gösterebilen multifokal tipte lenfoma bulunur. Kesin teşhis endoskopi sırasında alınan tümör dokusunun veya cerrahi rezeksiyonla çıkarılan barsak segmentinin histopatolojik incelenmesi ile koyulur.



**Şekil:2-** Kolik tarzında karın ağrıları ve subileus atakları ile başvuran 65 yaşındaki kadın hastanın çift kontrastlı ince barsak grafisinde (Enteroklizis) distal ileumdaki kitle görülüyor.

MALT tipi lenfomanın diğer bir türü olan **IPSID (immunoproliferative small intestinal disease)** (Akdeniz tipi lenfoma - Mediterranean lymphoma) genellikle 20-30 yaş aralığında ve genç erişkinlerde görülür. Görülme sıklığı son 15 yıldır giderek azalmaktadır. Karın ağrısı ve malabsorptif tipte ishal başlıca belirtileridir. Genellikle proksimal jejunum tutulur. Barsak duvarı kalınlaşmış ve lümen daralmış olduğundan subileus atakları görülebilir. Mezenterik lenf nodları büyümüştür. Teşhis hastalığın akla gelmesiyle çekilecek enteroklizisde lezyonların görülmesi ve endoskopi veya kapsülle alınacak doku örneğinin incelenmesi ile koyulur. Histopatolojik incelemede barsak mukozasında plazmositoid lenfomatöz infiltrasyon ve alfa ağır zincir sentezi bulguları saptanır. Bu yöntemlerle tanı

konulamayan vakalarda laparotomi ile barsak duvarından tam kat biyopsi alınması veya segmental rezeksiyon yapılması gerekebilir.

**Mantle cell kenfoma (malign lenfomatöz poliposis)** B hücreli primer gastrointestinal lenfomaların yaklaşık %5 ini oluşturur. Hastaların %95 inde esas olarak kalın barsak tutulduğundan hastalığın belirtileri ince barsak lenfomalarından farklı olabilir ve bu nedenle tanı gecikebilir. Hastaların yarısında birden fazla segmentin etkilendiği ince barsak tutulumu da bulunur. Barsaklardaki polipler 5-10mm çapında ve genellikle sesil (sapsız) yapıdadır. Vakaların %25 inde Waldeyer halkası da tutulmuştur. Mantle hücreli lenfoma daha çok yaşlı popülasyonun hastalığıdır ve en sık 7. dekatta görülür. Parsiyel barsak obstrüksiyonunun neden olduğu karın ağrısı ve subileus-ileus düşündüren bulgular en sık görülen semptomlardır. Ateş, kilo kaybı, halsizlik ve hepatosplenomegali bulunabilir. Hastaların %10 kadarında ileus veya perforasyon nedeniyle acil cerrahi girişim gerekir. Çoğunlukla teşhis geciktiğinden hastaların 2/3 si yaygın hastalık evresindedir.

**Burkitt lenfoması** daha çok ortadoğu bölgesinde yaşayan 10 yaş altındaki erkek çocuklarda görülür ve çoğunlukla EBV enfeksiyonu ile birlikte bulunur. Terminal ileum tutulumu ve buna bağlı invaginasyon nedeniyle bazı vakalarda acil cerrahi girişim gerekebilir. Batı ülkelerinde çocuk ve genç erişkinlerde Burkitt benzeri lenfoma seyrek görülür. Tipik olarak ileoçekal bölge tutulur ve tanı genellikle akut batın tablosu ile yapılan laparotomi sonrasında koyulur.

**İntestinal T hücreli lenfomalar** seyrek görülürler ve gastrointestinal lenfomaların %5 kadarını oluştururlar. Genellikle çölyak hastalığı gibi bir enteropati ile birlikte bulunduğundan enteropati ile birlikte bulunan T hücreli lenfoma olarak adlandırılır (Enteropathy associated T-cell lymphoma, EATCL). EATCL genellikle 6. ve 7. dekatta ve erkek ve kadınlarda aynı sıklıkta görülür. Malabsorptif kronik ishal, karın ağrısı, kilo kaybı ve hipoalbuminemi bulunur. Daha önce glutensiz diyetle düzelmiş bir çölyak hastasında ishal ve malabsorpsiyon bulgularının tekrarlaması sonrasında EATCL lenfoma saptanabilir. Bazı hastalar aniden ortaya çıkan ishal, malabsorpsiyon, kilo kaybı ve karın ağrıları ile başvurabilirler. Bazı vakalarda daha önce hiçbir yakınma yokken perforasyon veya ileus nedeniyle yapılan acil laparotomi sonrasında tanı koyulur. Bir kısım hastada kronik ülseratif jejunoileit tablosu görülebilir. Hastaların 2/3 sinde genellikle jejunumda ve birden çok seviyede (multifokal) tutulum görülür. Teşhis sırasında hastaların büyük bir çoğunluğunda (>%80) batın içi lenf bezleri, karaciğer, akciğer, kemik iliği ve deri gibi ekstraintestinal dokulara yayılım bulunur. İncebarsakların konvansiyonal pasaj grafisi veya enteroklizis ile görüntülenmesi tanıda yardımcı olabilir fakat lenfomatöz infiltrasyon genellikle nonspesifik şekilde kalınlaşmış olan mukozal kıvrımlar tarafından maskelendiğinden tanı koymak güç olabilir.

Bütün ince barsak lenfomalarında karın ağrısı ile birlikte aralıklı subileus / ileus atakları sık görülen bir klinik tablodur. Kronik gizli kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi genel bir bulgudur. Erişkin yaştaki lenfoma hastalarında perforasyon hastalığın ilk bulgusu olabilir. Ateş ve gece terlemesi genellikle sistemik tutulumun bulgusudur. Yaygın lenfadenopati ve organomegali ileri evredeki hastalığın göstergesidir. İleri evredeki hastalarda karında asit gelişebilir. Akdeniz tipi lenfomalarda ise karın ağrısı hemen her zaman ishal ve çomak parmakla birlikte bulunur.

## Tedavi

İnce barsak tutulumu olan primer lenf nodu lenfomalarında tedavi primer lenfomanın tedavisi ile yapılır. Kemoterapi ve/veya radyoterapi barsaktaki lezyonda kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.

| Histolojik tip                    | Lokalizasyon |       |           | Tümör büyümesi |            |        |
|-----------------------------------|--------------|-------|-----------|----------------|------------|--------|
|                                   | Jejunum      | İleum | İleoçekum | Fokal          | Multifokal | Diffüz |
| <b>B hücre orjinli lenfomalar</b> |              |       |           |                |            |        |
| -Western tipi                     | ++           | +     | +         | ++             | +          | -      |
| - IPSID                           | ++           | +     | +         | +              | ++         | ++     |
| - Mantle cell lenfoma             | ++           | ++    | ++        | İleoçekal      | ++         | ++     |
| - Burkitt                         | +            | +     | +++       | ++             | -          | -      |
| <b>T hücre orjinli lenfomalar</b> |              |       |           |                |            |        |
| -EATCL                            | ++           | +     | -         | +              | ++         | +      |

**Tablo-4:** Malign primer incebarsak lenfomalarında lokalizasyon ve tümör büyümesi (IPSID- immunoproliferative small intestinal disease, EATCL- Enteropathy associated T-cell lymphoma),(1).

**İnce barsakların primer lenfomalarında** kesin olarak etkili olduğu kanıtlanmış bir tedavi protokolü olmamakla birlikte tümörün evresi, histolojik tipi ve rezektabilitesi prognozu etkileyen önemli faktörlerdir. Hastalığın evrelenmesinde Musshoff tarafından modifiye edilen Ann Arbor sınıflama sistemi kullanılır (Tablo-5). Klinik evreleme, beden muayenesi, enteroklizis, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi, KBB muayenesi ve batin ve göğüs tomografilerinin çekilmesinden sonra yapılmalıdır. Batin ve göğüs tomografisi karın içi ve mediastinal lenf nodlarının büyüklüğü, şekli ve yapısı hakkında bilgi vermesi yanında karaciğer ve dalağın görüntülenmesini de sağlar. Kemik iliği biyopsisi hastalığın yaygınlığının saptanması amacıyla yapılmalıdır.

Hangi tedavi yönteminin uygulanacağına tümörün hücre tipine ve evresine göre karar verilir. B hücreli MALT tipi ve Western tipi primer ince barsak lenfomaları genellikle (%70-80) lokalize hastalık evresinde başvururlar (Evre I veya Evre II). Lokalize ince barsak lenfomalarının %75 i unifokal, %25 i multifokal olup vakaların %30-40 ında hastalık lenf nodu tutulumu olmaksızın sadece ince barsak duvarında sınırlıdır (Evre I), %60-70 inde ise barsak duvarı ile birlikte lenf nodu tutulumu bulunur (Evre II). Hastaların %2-5 inde Waldeyer halkası gibi diaframın üst tarafında da tutulum bulunur (Evre III). Hastaların %20 si ise ilk başvuruda kemik iliği veya diğer organ tutulumu ile birlikte olan generalize hastalık tablosu içindedir (Evre IV). Unifokal tümörlerde seçilecek tedavi şekli histolojik tipine bakılmaksızın uygulanacak cerrahi rezeksiyondur. Radikal rezeksiyon yapılan vakalarda 5 yıllık hayatta kalım %45 civarındadır. İleri evredeki tümörlerde de ileus, perforasyon, bası, kanama veya evreleme nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılabilir. Cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvan kemoterapi veya radyoterapi yapılması konusunda görüş birliği oluşmuştur. Bu amaçla düşük gradeli E II lenfomalarda ve herhangi bir evredeki yüksek grade li lenfomalarda uygulanan kemoterapi rejimi CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine ve prednisone) dur. Bazı hastalarda daha agresif tedavi rejimleri gerekebilir. Düşük gradeli ve erken evredeki lenfomalarda radyoterapi en etkili tedavi yöntemidir. Günlük doz 1,5Gy olup total doz 50Gy dır. Tümör yükünün fazla olduğu ileri evredeki vakalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu uygulanabilir. Prognoz histolojik tipe ve hastalığın evresine göre değişir ve 5 yıllık hayatta kalım oranı %30-75 arasındadır.

**IPSID** deki B hücreli lenfomaların tedavisi ve prognozu Western tipi lenfomalardan farklılık göstermesine rağmen hastalığın teşhis anındaki evresi önemlidir. IPSID evrelemesinde genellikle Tunus-Fransız lenfoma çalışma gurubu tarafından önerilen kolay bir sistem kullanır. Bölgesel lenf nodu tutulumu herhangi bir evrede olabilir;

**Evre A:** Lamina propriaya sınırlı düşük gradeli plazmositik MALT

**Evre B:** Düşük grade den yüksek grade değişim gösteren tümör hücrelerinin barsak duvarında daha derin tabakalara yama tarzında infiltrasyonu

**Evre C:** Yüksek grade li immunoblastik lenfoma.

Evre A da 1 yıl süre ile oral tetrasiklin tedavisi uygulanır ve tedavi sonunda hastaların %40 ında tam remisyon sağlanmaktadır. Evre B ve C deki hastalarda antibiyotik tedavisi ve kemoterapinin birlikte uygulanması ile %65 e varan remisyon oranları bildirilmektedir.

**Malign lenfomatöz poliposisde** (mantle cell lenfoma) prognoz kötü olup hastaların büyük bir çoğunluğu teşhisten sonraki 2. yılda kaybedilir. **Burkitt lenfomasında** hastalar genellikle barsak obstrüksiyonu ile geldiklerinden ilk tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyon ve ardından yapılacak olan kemoterapidir. Merkezi sinir sistemi tutulumu olanlarda prognoz daha kötüdür. **T hücre kökenli ince barsak lenfomaları** yüksek gradeli ve kötü prognoza sahip tümörlerdir. Genellikle diagnostik laparotomi sırasında barsak rezeksiyonu yapılır ve ardından kemoterapi uygulanır. Tedaviden sonraki 6. ayda hastaların 1/3 inde nüks görülür. Kaşeksi, barsak perforasyonu ve sepsis başlıca ölüm nedenleridir.

**E I** Gastrointestinal sistemin bir veya daha fazla bölgesinde, diaframın bir tarafında ve lenf nodu infiltrasyonu bulunmayan tutulum

EI 1 Erken lenfoma (mukoza ve submukozaya sınırlı hastalık)

EI 2 Submukozayı aşan hastalık

**E II** Gastrointestinal sistemin bir veya daha fazla bölgesinde, diaframın bir tarafında ve lenf nodu infiltrasyonu bulunan tutulum

EII 1 Bölgesel lenf bezlerinde tutulum

EII 2 Bölgesel ve uzak lenf bezlerinde tutulum

**E III** Diaframın iki tarafında olmak üzere gastrointestinal sistem tutulumu, lenf nodu infiltrasyonu olabilir veya olmayabilir

**E IV** Gastrointestinal sistem dışı organ / doku tutulumu, lenf nodu infiltrasyonu olabilir veya olmayabilir

---

**Tablo-5:** Primer gastrointestinal sistem lenfomalarında Musshoff tarafından modifiye edilmiş **Ann Arbor evreleme sistemi** (6).

#### KAYNAKLAR

- 1- Dragosics BA. Intestinal lymphomas. Gastroenterology and hepatology. Ed:Porro B. McGraw-Hill, London, 1999, pp:299-306
- 2-Andrew Y,Nuzhat A. Rectal carcinoids. Curr Op Gastroenterol. 2006;22:529-535.
- 3-Isenberg G,Wong RCK.Benign and malignant ampullary tumors. Clinical practice of gastroenterology. Ed: Brandt LJ.Churchill-Livingstone, Philadelphia, 1999,Vol:2,pp:117-1121.
- 4- Samuel BH. Tumors of the stomach and small intestine. Current diagnosis and treatment in gastroenterology. McGraw-Hill, London,1999, pp: 389-402.
- 5- Schubert ML.Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Curr Treat Gastroenterol 2006;9:181-188.
- 6- Collins RH. Gastrointestinal lymphomas. In: Gastrointestinal and Liver disease. Eds: Feldman M,Friedman LS,Brandt LJ. Saunders, Canada,8'th edition,Vol.1, 2006,pp: 565-587.
- 7- Rustgi AK. Small intestinal neoplasms. In: Gastrointestinal and Liver disease. Eds: Feldman M,Friedman LS,Brandt LJ. Saunders, Canada,8'th edition, Vol 2, 2006,pp: 2703-2714.