

CROHN HASTALIĞININ KOMPLİKASYONU OLARAK GELİŞEN İNCEBAĞIRSAK ADENOKARSİNOMU*

Dr.A.Naki Ulusoy**

Dr.Yüksel Alvr***

ÖZET

Bu yazımızda Crohn's hastalığı ile birlikte ileal adenokarsinom saptadığımız bir olgu sunulmuştur. Literatürü de incelediğimizde, Crohn's hastalığında ortaya çıkan ince bağırsak karsinomlarının kendilerine has özellikler taşıdığı ve Crohn's hastalığının bir komplikasyonu olarak geliştikleri kanaatine varılmıştır.

SUMMARY

ADENOCARCINOMA OF THE SMALL BOWEL AS A COMPLICATION OF CROHN'S DISEASE

A case of adenocarcinoma of the ileum, occurring in an area concomitantly the site of Crohn's disease, is described. Examination of the literature suggest that there are certain characteristics of the small bowell carcinoma which arises in Crohn's disease. The finding that these tumours have certain characteristics is taken as evidence that carcinoma is a complication of Crohn's disease of the small bowell.

Key words : Crohn's disease, small bowel adenocarcinoma.

Anahtar kelimeler : Crohn's hastalığı, incebağırsak adenokarsinoması.

Regional Enterit'in ayrı bir hastalık olarak 1932 yılında Crohn tarafından tarif edilmesinden 16 yıl sonra bu hastalığın zemininde geliştiği

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti.

*** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Doçenti.

belirlenen ilk incebağırsak adenokarsinomu olgusu 1956 yılında Ginzburg ve arkadaşları¹ tarafından rapor edilmiştir. Bunu izleyen yıllarda literatürde gittikçe artan sayıda Crohn hastalığı ile ilişkili intestinal adenokarsinom olguları yayınlanmış, 1987 yılına kadar literatürde 60'ı incebağırsak olmak üzere 100'e yakın intestinal adenokarsinom olgusu rapor edilmiştir. Geçmişte tesadüfi olduğu zannedilmişse de, günümüzde Crohn hastalığında görülen intestinal karsinomun bu hastalığın bir komplikasyonu olarak geliştiğine inanılmaktadır²⁻¹³.

Bu yazımızda Crohn hastalığı zemininde gelişen nadir endometrioid tip ileal adenokarsinomlu yeni bir olgu sunulmuş ve ilgili literatür gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Vaka Takdimi

53 yaşında erkek hasta. Karın ağrısı, ishal, kusma yakınmaları ile Hastanemize başvuran hastanın öyküsünden, 5 aydır yemeklerden yarım ile bir saat sonra göbük çevresinde başlayan, epigastrium bölgesine yayılan kramp şeklinde ağrı, şişkinlik hissi, bulantı ve sarı kusmalarının; günde 1-2 kez sulu, fetid kokulu, bazan da müküslü, kanlı ishal yakınmalarının olduğu, bu süre içinde 15 kg kaybettiği, son günlerde yakınmalarının daha şiddetlendiği öğrenildi.

Özgeçmişinden, 20 yaşından beri aralıklı karın ağrısı, ishal ve zaman zaman da kabızlık yakınmalarının olduğu, belirli bir tanı konulamadığı, ancak 30 yıl önce Tifo hastalığı şüphesi ile tedavi gördüğü, son 5 ay öncesine kadar yukarıki yakınmalarının kendisini rahatsız etmediği öğrenildi.

Fizik İncelemede:

Vücut sıcaklığı 36,6°C, nabız 82/dk, arteriyel kan basıncı 100/70 mmHg idi. Genel durumu orta, konjoktiva ve deri soluktu, deri turgor tonüsü azalmıştı. Çomak parmağı vardı. Karın bombeliği artmıştı, epigastrium ve sağ hipokondrium palpasyonla hassastı, epigastrik timpanizm ve klapotaj tespit edildi. Karaciğer, dalak palpe edilmedi. Abdominal defans, kitle, periferik lenfadenopati yoktu.

Laboratuvar Bulguları:

Hemoglobin 10.2 gr/dl, Lökosit 10800 /mm³, Sedimentasyon 12 mm/saat, Hematokrit %35 idi. İdrar tetkiki normaldi. Kan üre azotu 19 mg/dl, Kreatinin 1.2 mg/dl, açlık kan şekeri 90 mg/dl, plazma elektrolitleri: Na. 132 mEq/l, Cl. 95 mEq/l, K. 3,4 mEq/l, Ca. 8.5 mg/dl idi. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Plazma total proteini 6.7 gr/dl, Albümin 3.2 gr/dl. Karsino embriyonik antijen 2.5 ng/ml (normali 0-5 ng/ml), Alfa fetoprotein 7.6 ng/ml (normali 3.4-7 ng/ml) idi. Mide asit sekresyonu 2.4 mEq/saat idi. E.K.G. ve akciğer grafisi normaldi. Baryumlu üst gastrointestinal sistem tetkikinde, midenin dilate olduğu, gastrik rugaların

hafif kabalaştığı, duodenum birinci ve ikinci bölümlerinin kontürlerinin düzensiz, mukoza pililerinin kalınlaşmış ve kabalaşmış olduğu belirlendi. Gastroduodenoskopide antrum mukozası atrofik görünümlü, ödemli ve konjeste idi. Duodenal bulbus ve özellikle ikinci bölümde mukoza pseudopolipoid görünümlü idi, çok sayıda yüzeysel ülserler vardı. Mukoza hiperemik ve frajildi. Bu lezyonlardan alınan endoskopik biyopsilerin histopatolojik inceleme sonucu "kronik süperfisiyel duodenitis" olarak rapor edildi. Baryumlu kolon tetkiki normal olarak değerlendirildi, ancak ileoçekal valvden ileuma baryum geçirilemedi. Sigmoidoskopi normaldi, anoskopide 2^o internal hemoroidler gözlemlendi. Dışkıda amip ve diğer parazit yumurtaları tespit edilmedi.

Crohn hastalığı, duodenitis, gastrik stazis ön tanıları ile hastanemize yatırılan hastaya nazogastrik aspirasyon, i.v hiperalimentasyon uygulandı, H₂-reseptör blokleri başlandı. Ağrı yakınmaları azalan, normal defekasyon yapan hastaya 7. gün sıvı besinlerle oral beslenmeye geçildi, Salicylazosulfapyridine (Azulfidine) 6 gr/gün ve antiasit başlandı. İncebağırsak tetkiki için 15 gün sonrasına randevu verilerek taburcu edildi. Azulfidine'i düzenli kullanmayan hasta 20 gün sonra postprandiyel şiddetli kolik şeklinde karın ağrısı, karında şişlik, defekasyon yapmama yakınması ile tekrar başvurdu. Fizik incelemede, dehidrate görünümlü olan hastanın karında distansiyon, sağ alt karın bölgesinde sınırları tam belirlenemeyen, yumuşak kıvamda, dolgunluk şeklinde kitle palpe edildi. Tınlayıcı nitelikte ve hiperperistaltik bağırsak sesleri saptandı. Düz karın grafisinde gaz-sıvı düzeyleri, bağırsaklarda distansiyon, duvarında ödem gözlemlendi. Miller-Abbot tüpü ile intestinal dekompresyon ile bağırsak obstrüksiyonunun açılmaması üzerine ameliyata alındı. Çekumdan itibaren ilk 5 cm.lik imflame ileum segmentinin kendi üzerinde katlanarak konglomere bir yapı oluşturduğu, bu kısımda bağırsak yüzeyinin fibrinöz eksüda ile ve yağ dokusu ile kaplandığı, duvarının ödemli, sert kıvamlı olduğu mezenterinin ödem, fibrozis ve artmış mezenterik yağ dokusu ile kalınlaştığı, mezenterik lenf bezlerinin ireldiği görüldü. Benzer bulgular apendiks ve çekumda da mevcuttu. Terminal ileumdaki bu lezyonun proksimaline yakın bölümünde bağırsak lümenini tama yakın tıkayacak şekilde saran sert tümöral yapı ile karşılaşıldı. Distal 80 cm.'lik ileum, çekum ve çıkan kolonun üçtebir distal bölümü mezenteri ile birlikte rezeke edildi. Uç-uca ileo-kolostomi yapıldı. Duodenumun duvarında minimal ödem dışında anormal bulgu saptanmadı, geçiş yeterli idi. Postoperatif dönemi komplikasyonsuz seyreden hasta 10. gün taburcu edildi.

Cerrahi materyalde patolojik bulguları:

Makroskopik görünüm: 80 cm. uzunluğunda terminal ileumun cerrahi sınırının 15 cm distalinde lümeni tama yakın tıkayan indure tümöral kitle, imflame, duvarı kalınlaşmış ve yağ dokusu ile sarılmış, subseröz çok sayıda kirli beyaz renkli nodüller içeren terminal ileum, çekum, apendiks ile imflame, artmış yağ dokusu ve irilmiş lenf bezleri içeren mezenterden oluşan cerrahi materyalde, bağırsak lümeni açıldığında, lümenin daraldığı, mukozanın irregüler ülserler içeren kaldırım taşı

manzarasında olduğu, bu görünümün proksimale doğru lümeni iyice daraltan kirli beyaz renkli tümöral yapı ile devam ettiği görüldü.

Mikroskopik bulgular: Mukozada fokal ülserler izlendi. Submukozanın lenfanjiektazi ve ödemele kalınlaştığı, kronik difüz imflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterdiği, aynı görünümün müsküler veserozal tabakayı da içine aldığı görüldü (Resim 1). Benzer yapıya çekum ve apendikte de rastlandı. Mezenterik lenf bezlerinde reaktif değışiklikler dışında patolojik bulgu yoktu. Proksimal bölümdeki tümöral yapıdan alınan kesitlerde bağırsak mukozasının geniş bir alanda ülserasyon gösterdiği, ülserin altında müskularis mukozayı parçalayan, müsküler tabaka içine invazyon göstererek serozada devam eden, tek tek yada gruplar halinde solid ve dallanmış adenoid yapılar gözlemlendi (Resim 2,3,4). Bu yapıları oluşturan hücrelerin çekirdek-sitoplazma oranları artmıştı, sitoplazmaları homojen, soluk euzinofilik görünümlü idi, nükleusları iri oval ve vezikülerdi ve kromatinden orta derecede zengindi, nükleolusları belirgindi. Anormal mitozların da dikkati çektiği bu lezyonun stroması mononükleer hücrelerle infiltre edilmişti. bu görünümle Crohn hastalığı zemininde gelişen endometrioid paternli ileal adenokarsinom tanısına varıldı.

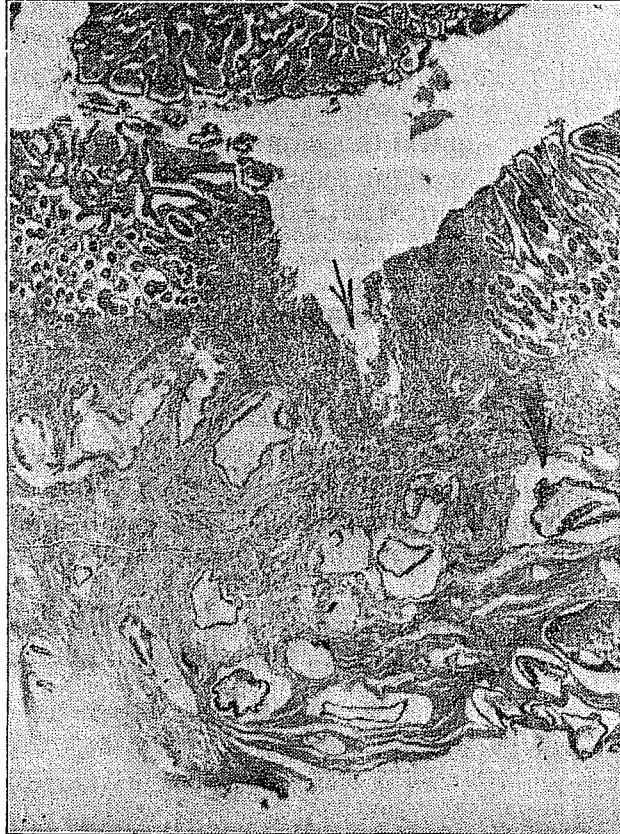
Taburcu tarihinden itibaren 7 ay süre ile yakınması olmayan, 10 kg. kadar kilo alan hastanın kontrol incelemeleri normal sınırlarda idi. Postoperatif 10. ayda intestinal obstrüksiyona ait yakınmalarla başvuran hastanın yapılan tetkikleri sonunda kapalı lup obstrüksiyonu tanısına varılarak 25.4.1988 tarihinde yapılan laparotomide, karın içinde 500 cc kadar asit sıvısı, tüm seroza ve periton yüzlerinde 4-8 mm. çaplarında beyaz nodüller gözlemlendi. Ayrıca daha önce yapılan ileo-kolik anastomoz bölgesinin sert tümöral kitle ile işgal edildiği, anastomozdan 30 cm. kadar distalde tümörün incebağırsağı da infiltre ederek birlikte karın ön duvarına yapışarak kör bir ileal lup oluşturduğu tespit edildi. Tümörün infiltre ettiği ileumun proksimalinden 20 cm'lik ileum ile transfers kolonun 1/2 orta bölümü arası mezenterik ile birlikte blok halinde rezeke edildi. Uç-uca ileo-transfers kolostomi yapıldı. Postoperatif dönemi komplikasyonsuz seyreden hasta 13. gün taburcu edildi.

Anastomozun incebağırsak tarafında 6 cm., kolon tarafında 2 cm.'lik bölümünü içine alan, lümeni daraltanserozaya da invazyon gösteren tümörden, mezenterik lenf bezleri ve nodüllerden alınan kesitlerin histopatolojik incelemesinde bir önceki ile benzerlik gösteren adenokarsinom ve peritoneal karsinomatozis tanısına varıldı (Resim 5).

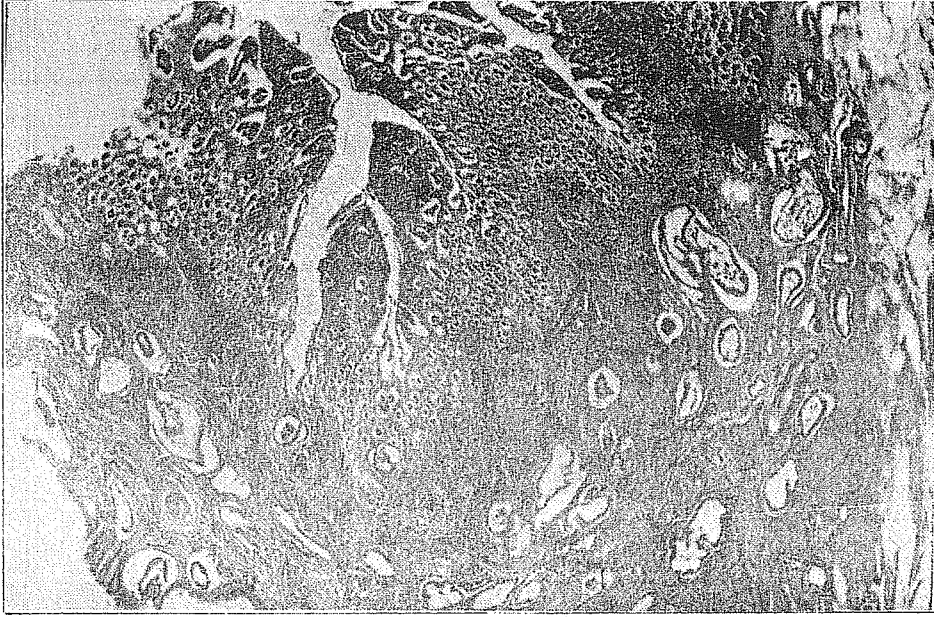
Şu anda postoperatif 6. ayında olan hastanın genel durumu ve beslenmesi yeterli durumda olup 5-Fluorouracil ile kemoterapi uygulanmaktadır.



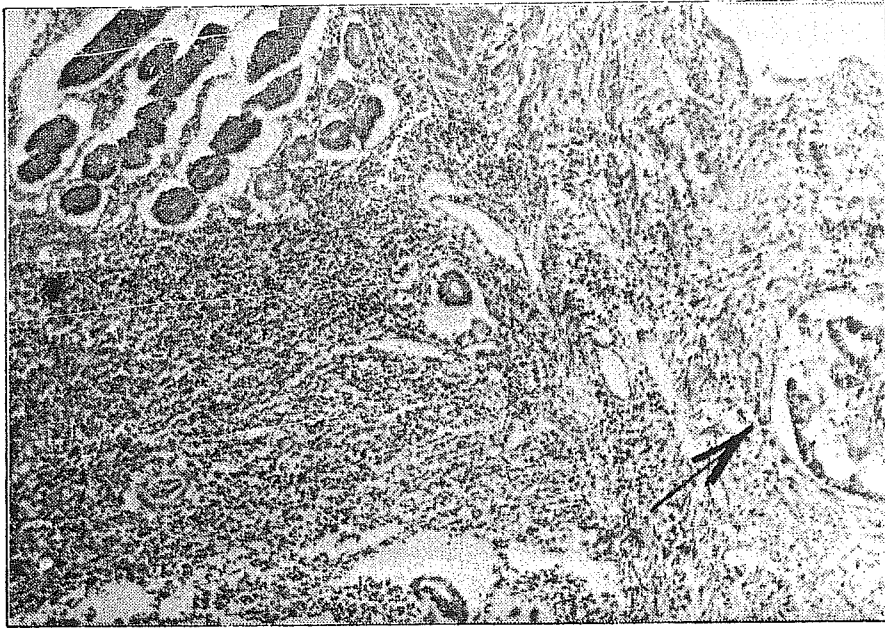
Resim 1. Yüzeyel mukoza altında, submukozada yoğun monositik hücre infiltrasyonu, submukozada adenokarsinom (H.E.x200).



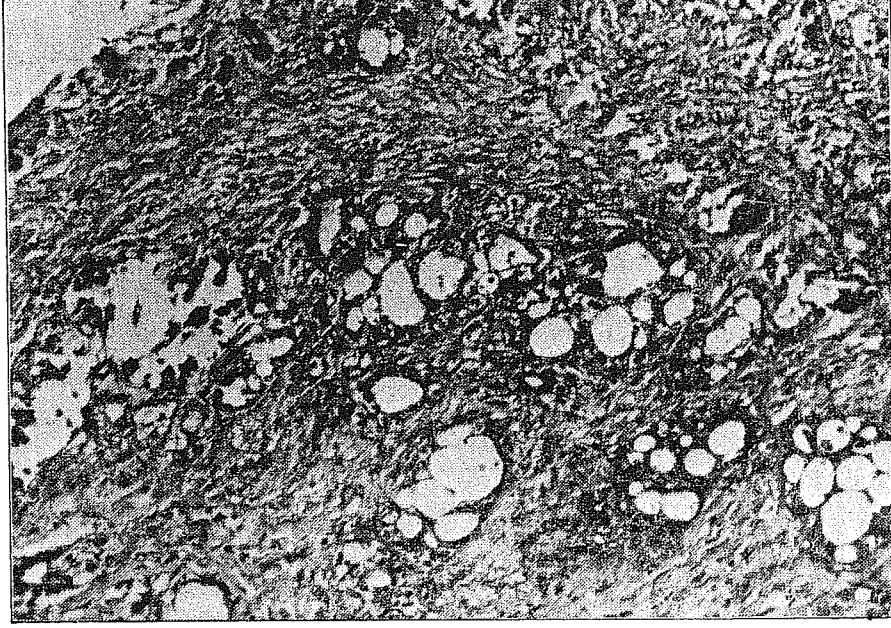
Resim 2. Ülserle yüzeyel mukoza (ince ok) altından serozal yüze kadar ilerleyen, geniş lümenli sekonder dallanmalar gösteren adenoid yapılar (kalın ok) (H.E.x100).



Resim 3. Fokal yüzeyel ülserasyon çevresinde mukozada ve bezlerde polipoid proliferasyon, submukozada germinal merkezleri belirgin lenfoid folliküller, granülatöz yapıyı andıran alanlar (ok) ve adenokarsinom (H.E.x100).



Resim 4. Submukozada diffüz histtiositik infiltrasyon, küçük tübüler yapılar ve submukozada lenfatik permeasyon (ok) (H.E.x100).



Resim 5. Mezenter yağ dokusu içinde adenokarsinom metastazı (H.E.x200).

TARTIŞMA

Crohn hastalarında saptanan intestinal adenokarsinomun, primer intestinal (de novo) karsinomdan klinik ve anatomopatolojik olarak belirgin farklarının bulunduğu ancak son yıllarda anlaşılmıştır. Böylece Crohn hastalığının komplikasyonları arasına intestinal karsinom gibi çok ciddi bir komplikasyon daha katılmıştır^{2-4,14}.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan araştırmalarda, Crohn hastalığının yıllık prevalansı yüzbinde 9-32 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalığın %60'ının 40 yaşın altındaki kişilerde görüldüğü gözönüne alındığında, 30-60 yaş arası popülasyondaki prevalansının ise yüzbinde 0.1-1.3 olduğu bildirilmiştir^{15,16}. Crohn hastalarının incebağırsak adenokarsinomuna yakalanma risklerinin, aynı yaş grubundaki popülasyona nazaran 6 ile 320 kat daha fazla olduğu iddia edilmiştir³. Yakın zamana kadar literatürde yayınlanan olgular analiz edildiğinde: Crohn hastaları arasında gastrointestinal malign tümör insidensinin %3.1 olduğu, olguların 1/3'ünde malign lezyonun hastaliksız barsak segmentinde veya bizim olgumuzda olduğu gibi hastalıklı segmentin proksimalinde lokalize olduğu, %12'sinin birden fazla, senkron veya metakron özellikte olduğu, %40'ının daha önce cerrahi girişimle devre dışı bırakılan hastalıklı bağırsak segmentinde ortalama 13 yıl sonra ortaya çıktığı, çoğunlukla internal fistüllerle birlikte olduğu belirlenmiştir. Hastalığın başlangıcı ile intestinal karsinomun ortaya çıkışı arasında geçen sürenin 1 ile 45 yıl arasında değiştiği, ortalama 17.9 yıl olduğu, hastaların yaş ortalamasının ise 46.1 yıl olduğu,

karsinomların %76'sının olgumuzda olduğu gibi ileumdan kaynaklandığı görülmüştür. Crohn hastalığının kendine ait belirti ve bulguları, malign tümörlerin belirtilerini maskeleyeceğinden; ve ayrıca kısa devre yapılan segmentte gelişen tümörler de ileri aşamalara gelinceye kadar belirti vermediklerinden olguların çoğunda, bizim olgumuzda da olduğu gibi tanıda gecikilmektedir. Muhtemelen bu nedenle de bu tümörlerin prognozları iyi değildir. Cerrahi tedavi sonrası ortalama yaşam süreleri 7, 8 ay olarak hesaplanmış olup, olguların %85'inin tanıyı takiben 2 yıl içinde kaybedildikleri bildirilmiştir^{3-5, 8, 14, 17-20}.

Primer incebağırsak karsinomu ile Crohn hastalığı zemininde gelişen karsinom arasında hastalığın patolojisi, doğal seyri ve prognozu bakımından önemli farkların olduğu görülmüştür. Crohn hastalığı ile ilişkili karsinom daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır, tanı ve tedavi sonrası 5 yıl yaşayan hastaların oranı %6.7 kadardır. İleumda jejunuma nazaran üç kat daha sık görülmektedir. Olguların %50 ile %70'inde bizim olgumuzda da olduğu gibi karsinom operasyon sırasında veya cerrahi materyalin histolojik incelemesinde farkedilmektedir. Saptanan adenokarsinomda, stromadan fakir asinusların bağırsak duvarında adele derinliklerine ilerlemesi ile karakterize endometriyozise benzer tümöral invazyon olguların %38.5'inde görülmektedir^{10, 14, 17}. Bizim olgumuzda da bu histolojik yapıya rastlanmıştır. Çoğunlukla sitenoz veya tam bağırsak tıkanmasına yol açan tümör, makroskopik olarak, nodüler, lümen içinde polipoid yapıda veya olgumuzda olduğu gibi bağırsak duvarına diffüz infiltrasyon gösteren özellikte ve subseröz çoğul nodüllerin oluşturduğu implantlarla da karakterize olabilmektedir¹⁰. Crohn hastalığı zemininde gelişen intestinal adenokarsinom ile primer (de novo) incebağırsak adenokarsinomları arasındaki belli başlı farklar Tablo I'de özetlenmiştir.

Crohn hastalığında gelişen intestinal karsinomların tanısı güç olmakla beraber, olgumuzda olduğu gibi uzun süreli remisyondan sonra primer hastalığın yinelemesi, yeni fistüllerin, karın içi kitlelerin ortaya çıkması, parsiyel ve tam bağırsak obstrüksiyonları, intestinal kanama, perforasyon, uzun yıllar önce intestinal kısa devre ameliyatı yapılan olgularda hastalığın yinelemesi intestinal karsinom olasılığını telkin eden önemli kriterler olarak bildirilmiştir^{3, 13, 18, 21, 24}. Nitekim burada sunduğumuz 30 yıllık Crohn's hastalığı öyküsü olan olgumuzda intestinal obstrüksiyon nedeni ile yaptığımız laparotomide tümör saptanmıştır.

Crohn hastalığında cerrahi tedavi indikasyonu doğduğunda karsinojenik niteliğinden dolayı kısa-devre bağırsak anastomozlarının yapılması tavsiye edilmektedir. Zira karsinomların 1/2'sine yakını devre dışı bırakılan bu bağırsak segmentinde ortaya çıkmakta ve ileri aşamaya gelinceye kadar belirti vermemektedir. Bu nedenle hastalıklı segmentle birlikte bölgesel lenf bezlerini de içine alan geniş rezeksiyon tavsiye edilmektedir^{3, 17-19, 24-26}.

Crohn hastalığında duodenum tutulumu oldukça nadirdir. Hastaların %0.5-4'ünde görüldüğü bildirilmiştir²⁷⁻³⁰. Goldberg³¹ ise hastalarının baryumlu üst gastrointestinal sistem radyolojik tetkikinde, olgumuzda olduğu gibi mukozal pililerin distorsiyonu, indürasyonu, kalınlaşması, ödematöz lümen daralması gibi görüntülere olguların %22'sinde rastlanabileceğini bildirmiştir. Peptik ülser benzer karın ağrısı yakınmaları yanında bulantı, kusma, kilo kaybı, anemi, diyare duodenal tutulumun en önde gelen belirtileri olarak bildirilmektedir³². Cerrahi tedavide vagotomi ve gastroenterostomi tavsiye edilmektedir³³. Olgumuzda konservatif tedavi ile duodenal bulgular gerilediği için böyle bir cerrahi girişime ihtiyaç duyulmamıştır.

Sonuç olarak, uzun süreli öyküsü olan Crohn hastalarında intestinal karsinom riski normal popülasyona göre çok yüksek olduğundan bu hastalar yukarıda tartışılan hususlar gözönüne alınarak yakından izlenmeli, cerrahi tedaviye karar verildiğinde hastalıklı bağırsak segmentinin geniş rezeksiyonundan kaçınılmamalıdır.

Tablo I: Primer İncebağırsak Adenokarsinomları ile Crohn's Hastalarında Gelişen İncebağırsak Karsinomlarının Karşılaştırılması.

	Primer incebağırsak karsinomu	Crohn's hastalığı ile ilişkili incebağırsak karsinomu
Hastaların yaş ortalaması (yıl)	57.3	46.2
Semptomların süresi	14 ay	17.9 yıl
Karsinomun kaynaklandığı bağırsak bölümü	Jejunum/İleum:3/1	Jejunum/İleum:1/3.5
Cerrahi tedavi sonrası ortalama yaşam süresi	32 ay	8 ay
Cerrahi tedavi sonrası 5 yıl yaşayan hastaların yüzdesi	%20-30	%6.7
Erkek/Kadın	5/3	2/1
Devre dışı bırakılan bağırsakta karsinom gelişme yüzdesi	0	%40
Tümör çevresi mukozada displazi görülme yüzdesi	0	%27
Tümörün endometrioid tipli invazyon sıklığı	0	%38.5

KAYNAKLAR

1. Ginzburg L, Schneider KM, Dreizin DH, et al. Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis. **Surgery** 39: 347-51, 1956.
2. Frank JD, Shorey BA. Adenocarcinoma of the small bowel as a complication of Crohn's disease. **Gut** 14: 120-124, 1973.
3. Hoffman JA, Taft DA: Adenocarcinoma in regional enteritis of the small intestine. **Arch Surg**, 112:606-11, 1977.
4. Greenstein AJ, Sacher DB, Smith H. et al. Patterns of neoplasia in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Cancer**, 46:403-7, 1980.
5. Aufses AH, Jr. Kreef I. Ileostomy for granulomatous colitis. **Ann Surg**, 173: 91-6, 1971.
6. Clemmensen T, Johansen A. A case of Crohn's disease of the colon associated with adenocarcinoma extending from the cardia to the anus. **Acta Pathol Microbiol Scand**, 80:5-8,1972.
7. Fielding JF, Prior P, Waterhouse JA, et al. Malignancy in Crohn's disease. **Scand J Gastroenterol**, 7: 3-7, 1972.
8. Floch HF, Slattery LR, Hazzi CG. Carcinoma of the small intestine in regional enteritis. Presentation of a case and review of the literature. **Am J Gastroenterol**, 70: 520-27, 1978.
9. Greenstein AJ, Sacher DB, Smith H, et al. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Cancer** 48: 2742-45, 1981.
10. Savage RA, Farmer RG, Hawk WA. Carcinoma of the small Intestine Associateol with transmural Ileitis (Crohn's disease). **AJCP**, 63: 168-77, 1975.
11. Hamilton SR. Colorectal carcinoma in patients with Crohn's disease. **Gastroenterology**, 89: 398-407, 1985.
12. Valdes-Dapena A, Rudolph I, Hidayat A, et al. Adenocarcinoma of the small bowel in association with regional enteritis. **Cancer**, 37: 2938-47, 1976.
13. Nesbit RR, Elbadawi NA, Morton JH, et al. Carcinoma of the small bowel, a complication of regional enteritis. **Cancer**, 37: 2948-59, 1976.
14. Fleming KA, Pollock AC. A case of Crohn's carcinoma. **Gut**, 16: 533-37, 1975.
15. Prior P. Crohn's disease and intestinal cancer. **Br Med J**, 4: 358-59, 1973.
16. Mendeloff AI, Monk M, Siegel CI, et al. Some epidemiological features of ulcerative colitis and regional enteritis. **Gastroenterology**, 51: 748-56, 1966.

17. Shackelford RI, Zuidema GD (Eds). In. **Surgery of the Alimentary Tract**. Second. ed W.B. Saunders Co. Philadelphia. Vol.5, pp.608, 1986.
18. Shackelford RI, Zuidema GD (Eds). In. **Surgery of the Alimentary Tract**. Second ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. Vol. 5, pp.576, 1986.
19. Berk JE (ed). **Bockus Gastroenterology**. Fourth Ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia. Vol.4, pp.2356-58, 1985.
20. Kornfeld P, Ginzburg L, Adlersberg D. Adenocarcinoma occurring in regional jejunitis. **Am J Med**, 23: 493-98, 1957.
21. Farmer Rg, Hawk W, Turnbull Jr RB. Carcinoma associated with regional enteritis Report of 2 cases. **Am J Dig Dis**, 15: 365-71, 1970.
22. Sheil FO'M, Clark CG, Goligher JC. Adenocarcinoma associated with Crohn's disease. **Br J Surg**, 55: 53-58, 1968.
23. Saeed W, Kim S, Burch BH. Development of carcinoma in regional enteritis. **Arch Surg**, 108: 376-79, 1974.
24. Tyers GFO, Steiger E, Dudrick SJ. Adenocarcinoma of the small intestine and other malignant tumors complicating regional enteritis-case report and review of the literature. **Ann Surg**, 169:510-18, 1969.
25. Schuman BM. Adenocarcinoma arising in an excluded loop of ileum. **N Engl J Med**, 283: 136-37, 1970.
26. Greenstein AJ, Janowitz HD. Cancer in Crohn's disease: The danger of a by-passed loop. **Am J Gastroenterol**, 64: 122-24, 1975.
27. Jones GW, Jr. Pooley MR, Schoenfield LJ. Regional enteritis with involment of the duodenum. **Gastroenterology**, 51:1018, 1966.
28. Fielding JF, Toye DK, Beton DC, et al. Crohn's disease of the stomach and duodenum. **Gut**, 11: 1001, 1970.
29. Tootla F, Lucas RJ, Bernacki EG, et al. Gastroduodenal Crohn's disease. **Arch Surg** 111: 855, 1976.
30. Nugent FW, Richmond M, Park SK. Crohn's disease of the duodenum. **Gut**, 18: 115, 1977.
31. Goldberg HI, Caruthers SB, Jr. Nelson JA, et al. Radiographic findings of the National Cooperative Crohn's disease study. **Gastroenterology**, 77: 925, 1979.
32. Murray JJ, Shoetz DJ, Jr. Nugent FW, et al. Surgical management of Crohn's disease involving the duodenum. **Am J Surg**, 147: 58, 1984.
33. Ross TM, Fazio VW, Farmer RG. Long-term results of surgical treatment for Crohn's disease of the duodenum. **Ann Surg**, 197: 399, 1983.