

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ
24 - 27 Şubat 2022 | Gloria Golf Resort - ANTALYA

PROF. DR. ADAM USLU
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHI ABD

KONU
İNCE BAĞIRSAK TÜMÖRLERİ

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

EPİDEMİYOLOJİ

Neugut AJ et al. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2006; Vol. 15, 213-221.

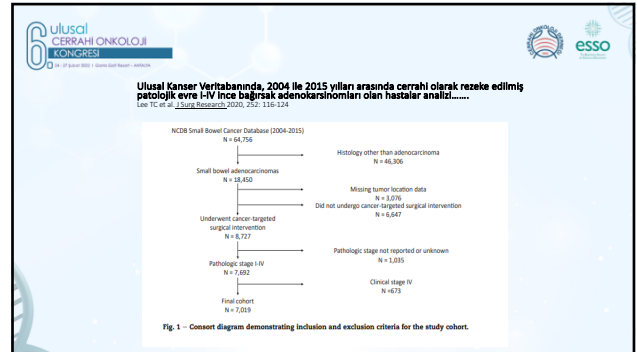
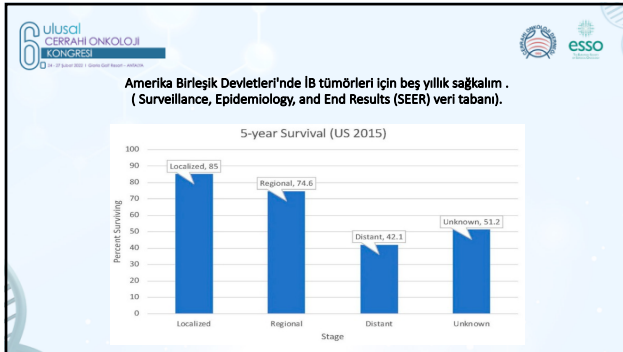
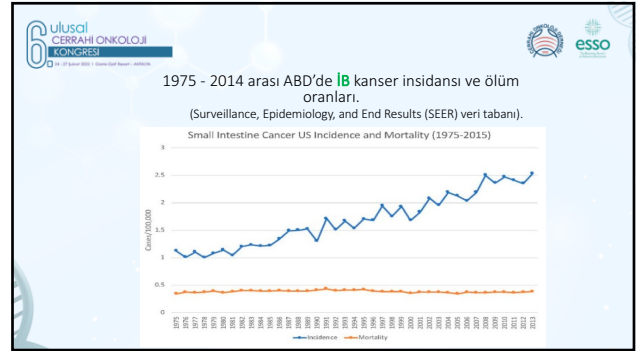
- Gastrointestinal maligniteler içinde oranı < %5
- İnce bağırsak tümörlerinin yaklaşık üçte ikisi malignittir; bunların %95'inden fazlası adenokarsinomlar, karsinoidler, lenfoma ve GIST'tir.
- İB kanserleri gelişmiş ülkelerde yükselişte ... (son 40 yılda görülme sıklığında %100'ün üzerinde bir artış..)
- Yaşam boyu ince bağırsak kanseri gelişme riski ≈ %0,3
↓
Kalın bağırsak kanserinden 2-5 kat daha az.

Bansal A et al. *Liver Int*, 2019 Mar; 19(3): 46.
Brenn F, et al. *Global Cancer Statistics 2018* in: *CA Cancer J Clin*, 2018;68:394-404.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İnce bağırsak kanseri etiyoloji ve görülme sıklığı (68.000 olguda) (NCDB, 1985-2005) (SEER, 1973-2004) database.

| Etyoloji | AdenoCa | Nöroendokrin (Karsinoid) | Lenfoma | Sarkom (Stromal tm.) |
|----------------------------|----------|--------------------------|----------------|----------------------|
| Oran | %36.9 | %37.4 | %17.3 | %8.4 |
| ABD insidansı (100.000'de) | 0.7 | 0.93 | 0.4 | 0.2 |
| En olası konum | Duodenum | İleum | Gi yol boyunca | Gi yol boyunca |



6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İnce bağırsak adenokarsinomu (SBA), nöroendokrin tümörler (NET'ler) ve artan kanser riski ile ilişkili kalıtsal mutasyonlar.

| SBA için Predispozan Durum | Genetik mutasyon | Artan Risk | NET için Predispozan Durum | Genetik mutasyon | Artan Risk |
|--|------------------------------|----------------------------|---|------------------|--|
| Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) | APC silinme/inaktivasyon | ~ 330 x | Çoklu endokrin neoplazi tipi 1 | Anzaki MEN1 | GI yolundaki NET'in %3-10' unu oluşturur |
| Lynch sendromu (HNPCC (Kalıtsal adenomatöz polipozis kolorektal kanser)) | Mismatch onarımında eksiklik | 25-291 x | Nörofibromatozis 1 (ayrıca sarkoma yatkınlık yaratır) | Anzaki NF1 | Tüm tümörlerde 2-4 kat artmış risk |
| Flietz-Taghers sendromu (PIS) | STK11 baskılayıcı gende hata | 520 x (hem NET hem de SBA) | | | |

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İNCE BARSAK ADENOKARSİNOMLARI (İBAAd)

- Dünya çapında yıllık insidansı → 100.000 nüfusta = 0.7-0.9 vaka.
- Yarısından fazlası (%56) duodenum yerleşimlidir.
- Crohn hastalığında 27-60 kat & Çölyak hastalığında 34 kat artmış ince bağırsak adenokarsinom riski.

Raghav K. et al. Nat Rev Clin Oncol. 2013 ; 10: 534-44.

- İBAAd' ın klinik bulguları : **Non-spesifik** → Tanı koymak için ciddi şüphe gereklidir.
- Bu nedenle başvuru anında klinik evre Evre II-III ve IV'de %30 !!!!
- Evre I olgu yüzdesi yalnızca %10
- Medyan yaş → 55 - 65 yıl

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İNCE BARSAK ADENOKARSİNOMLARI (İBAAd)

- SEMPTOMLAR :
 - En sık karın ağrısıdır (%45-76).
 - Bulantı ve kusma (%16-52),
 - Yorgunluk ve anemi (%15-30)
 - Gastrointestinal kanama (%7-23)
- Tanı koymadaki zorluk ve gecikme nedeniyle; başvuru anında →
 - Bağırsak tıkanıklığı (%22-%26)
 - Bağırsak perforasyonu (%6-9).

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İnce Barsak Tümörlerinde radyolojik tanısal algoritma..
Paulson EK. Radiology 2015

```

    graph TD
      A[History, physical examination and laboratory findings] --> B[Suspected SBO]
      B --> C[Pain Abdominal Radiographs]
      C --> D[No SBO Findings]
      C --> E[Definite SBO]
      D --> F[Normal]
      D --> G[SII High Suspicion]
      F --> H[Clinical Management]
      G --> I[CT]
      I --> J[Normal]
      I --> K[SBO]
      J --> L[Conservative Management]
      K --> M[With Complication]
      M --> N[Surgery]
      E --> O[Suspected Complication]
      E --> P[No Complication Suspected]
      O --> Q[Surgery]
      P --> R[CT]
      R --> S[SBO Without Complication]
      R --> T[SBO With Complication]
      R --> U[No SBO]
      S --> V[Conservative Management]
      T --> W[Surgery]
      U --> X[Conservative Management]
      Y[Consider Enteroclysis or Small Bowel Follow Through] --> L
      Y --> N
      Y --> V
      Y --> W
      Y --> X
  
```


6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

RADYODİAGNOSTİK

Oral ve IV kontrastlı BT

Duodenal Adenokarsinom

- Duodenum'da stenotik bir İBAAd. (sarı ok)
- Pankreas ile sınırları ayırtılmıyor. (kırmızı ok)

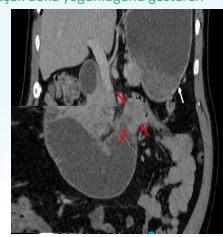


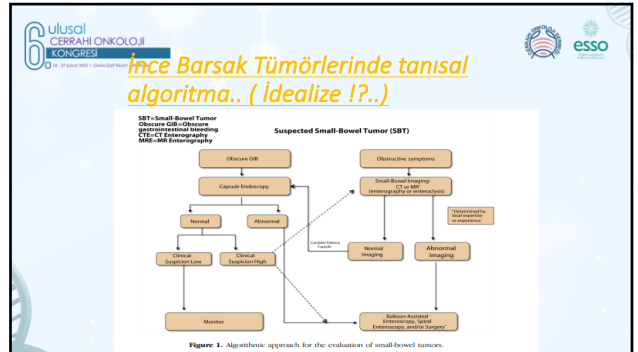
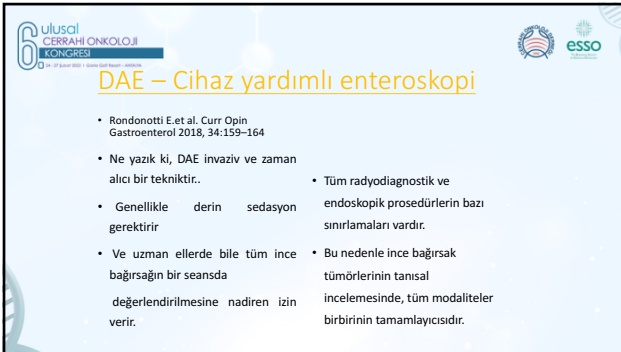
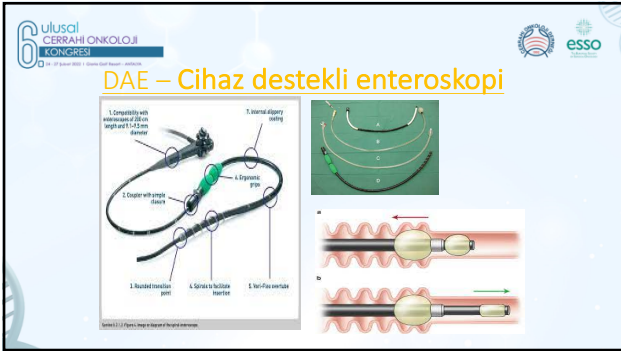
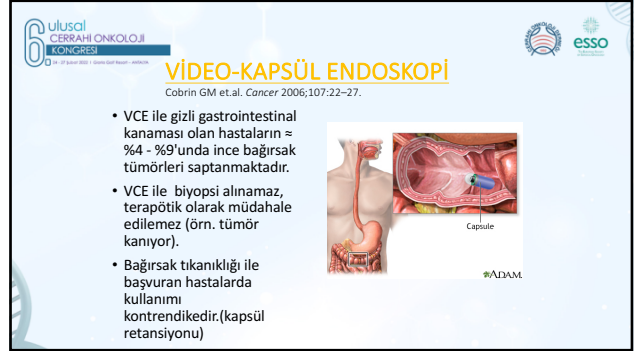
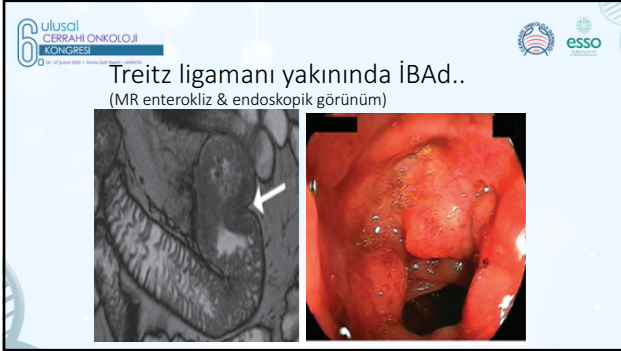
6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

RADYODİAGNOSTİK

Duodenojejunal bileşkekte yumuşak doku yoğunluğunu gösteren kontrastlı BT taraması

- BT-enteroklizis ve MR-enteroklizis geleneksel enteroklizise göre daha duyarlı (%93) ve özgül (%99).....**
- BT enterografi (su, polietilen glikol, manitol vb, oral kontrast ajanlar) BT enteroklizisten daha iyi tolere ediliyor., ancak BT enteroklizisten biraz daha düşük özgüllük (%94).





6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

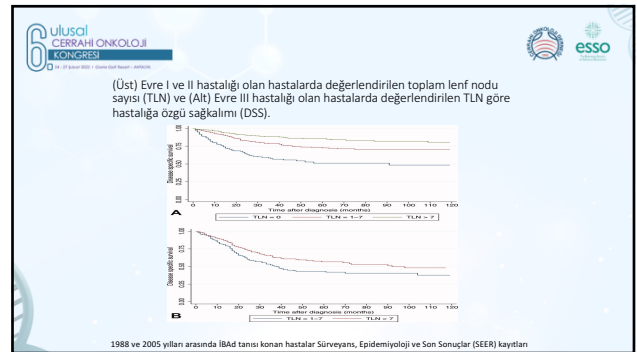
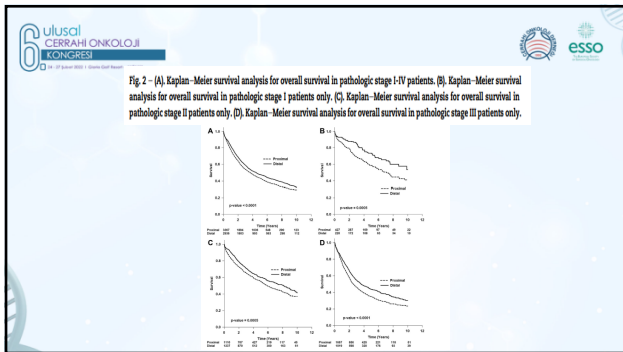
İBAd.'da CERRAHİ

- Duodenumun ikinci bölümünü içeren tümörler için → pankreatikoduodenektomi (Whipple)
- Cloyd JM et al. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1414 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:573.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanından elde edilen 1161 ince barsak adenokarsinomu (duodenum 1-3-4.kitalar) → 865 VWhipple vs. 746 basit rezeksiyon ...
- Tümbağımsız değişkenler ile analiz sonucunda: Hastalığa özgü ve genel sağkalım benzer...

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İBAd.'da CERRAHİ

- **Jejunoleal tümörler**
- Jejunum veya proksimal ileumu tutan adenokarsinomlar, malignite ve çevre dokuların geniş eksizeyonu ile tedavi edilmektedir.
- Distal ileum tümörleri, ileokolik arterin ve ilişkili bölgesel lenf düğümlerinin rezeksiyonu gerektirir.



6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

1988 ve 2005 yılları arasında İBAd tanısı konan hastalar Sürveysi, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) kayıtları

- Evre II hastalığı olan hastalar için 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı (DSS), değerlendirilen TLN'lerle ilişkilidir.
- (0 TLN, 1-7 TLN ve >7 TLN için sırasıyla %44, %69 ve %83).
- Evre III hastalığı olan hastalar için 5 yıllık DSS, pozitif lenf nodu sayısı ile ilişkilidir.
- (sırasıyla <3 PLN ve ≥3 PLN için %58 ve %37).

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

American Collage of Surgeons NCDB

Lee TC et al. *J Surg Research* 2020; 257: 116-124

- Neoadjuvan kemoterapi proksimal kohortta daha iyi bir genel sağkalım (OS) ile ilişkili (HR 0.70, CI 0.55-0.88, P < 0.01),
- Adjuvan kemoterapi hem proksimal (HR 0.49, CI 0.42-0.57, P < 0.01)
- hem de distal tümörler için daha iyi OS ile ilişkili. (HR 0.68, CI 0.57-0.81, P < 0.01).

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Metastatik veya rezeke edilemeyen İBA'd'larda sistemik kemoterapi: Prospektif Faz II çalışmalar

Bree ED et al. ACTA ONCOLOGICA 2018, 57; 6: 712-22

Table 4. Prospective phase II studies on systemic chemotherapy for unresectable or metastatic small bowel adenocarcinoma.

| Study | n | Systemic chemotherapy regimen | Overall response (%) | Disease control (%) | Median PFS (months) | Median OS (months) | Grade B/IV toxicity (%) |
|-------|-----|----------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|--------------------|-------------------------|
| 8602 | 38 | 5-FU + mitomycin C + doxorubicin | 19 | 31 | 5 | 8 | 68 |
| 8611 | 307 | CAPOX | 50 | 90 | 11 | 20 | — |
| 8611 | 13 | FOLFOX | 40 | 85 | 8 | 17 | 39 |
| 8621 | 24 | FOLFOX | 45 | 80 | 5 | 13 | >38 |
| 1711 | 13 | CAPRINOX | 38 | 81 | 9 | 13 | 79 |
| 1711 | 307 | CAPOX + bevacizumab | 48 | 83 | 9 | 13 | — |

n: number of patients; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; 5-FU: 5-fluorouracil; CAPOX: capecitabine + oxaliplatin; FOLFOX: folinic acid + 5-fluorouracil + oxaliplatin; CAPRINOX: capecitabine + irinotecan + oxaliplatin, dose based on UGT1A1 genotype.
*18 patients with small bowel adenocarcinoma and 12 patients with ampullary adenocarcinoma.
*23 patients with small bowel adenocarcinoma and seven patients with ampullary adenocarcinoma.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Metastatik veya rezeke edilemeyen İBA'd'larda sistemik kemoterapi: Devam eden Prospektif Faz II çalışmalar

Bree ED et al. ACTA ONCOLOGICA 2018, 57; 6: 712-22

Table 5. Ongoing clinical studies of systemic therapy for small bowel adenocarcinoma [71].

| Drug regimen | Phase | Type of adenocarcinoma | Line of treatment | n | NCT identifier |
|--------------------------------------|-------|---|-------------------|-----|----------------|
| 5-FU vs FOLFOX vs observation | II | Small bowel | adjuvant | 100 | NCT02502370 |
| Genisteine + oxaliplatin + erlotinib | I | Biliary, pancreatic, duodenal and ampullary | 1st | 28 | NCT00987766 |
| Panobinostat | I | Small bowel and ampullary* | 1st | 27 | NCT01304069 |
| Nab-paclitaxel | I | Small bowel | >2nd | 10 | NCT01780586 |
| Pembrolizumab | I | Small bowel | >2nd | 40 | NCT02490219 |
| Avastin | I | Small bowel | >2nd | 25 | NCT03000179 |

5-FU: 5-fluorouracil; FOLFOX: folinic acid + 5-fluorouracil + oxaliplatin; Nab-paclitaxel: nanoparticle albumin-bound paclitaxel; n: number of patients estimated to be enrolled.
*MSI wild-type only.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İBA'd + Karaciğer metastazı

Ye et al. BMC Gastroenterol (2020) 20:342

- İBA'd + Kc. Met'li olgular hiç tedavi alınmayan gruba göre; hem kemoterapiden (HR=0.35, P<0.001) veya cerrahi artı kemoterapi den (HR=0.27, P<0.001) fayda görür.
- Cerrahi + kemoterapi en iyi terapötik seçenek gibi görünmektedir. (Ameliyat ve kemoterapi vs. cerrahi: HR=0.37, P<0.001; Cerrahi ve kemoterapi vs kemoterapi: HR=0.67, P=0.089).

Surg only vs Node: P < 0.001
Chem only vs Node: P = 0.040
Surg & Chem vs Node: P < 0.001

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Kolorektal karsinogenezis

Normal mucosa → Aberrant crypt foci → Small adenoma → Large polyp → Adenocarcinoma

Genetic markers: APC, K-ras, p53, MSI (MMR)

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İBA'd' da GENETİK DEĞİŞİKLİKLER : Olguların %5'inde mevcut. (KRAS ve p53 mutasyonu olguların %40'ında ++)

JAMA Oncol 2017;3:1546-1553.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Histopatolojik karşılaştırma

- İnce Barsak AdenoCa
- Kolon AdenoCa

- İB adenokarsinomları histolojik olarak kolorektal adenokarsinomlara çok benzer, (karmazık glandüler yapılar).
- CK7, CK20 (variable) (Am J Surg Pathol 2004;28:1352)
- CDX2 in up to 70% of cases (Arch Pathol Lab Med 2012;141:1155)
- SATB2 in up to 45% of cases (Arch Pathol Lab Med 2012;141:1155)
- MUC1 (EMA): positive in up to 53% of cases (Am J Clin Pathol 2007;128:806)
- MUC2: positive in up to 57% of cases
- Villin: positive in up to 67% of cases (can be focal)
- Small intestinal mucin antigen (SIMA): variably positive in up to 50% of cases

- CK20 (Mod Pathol 2000;13:962)
- CDX2 (superior to villin: Am J Surg Pathol 2003;27:303)
- CD10 in stromal cells (Hum Pathol 2002;33:806)
- SATB2

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Histopatolojik karşılaştırma

- İnce Barsak AdenoCa
- Negatif boyanma:
 - AMACR (Am J Surg Pathol 2000; 29:880) VE CDH17 (Arch Pathol Lab Med 2012; 141:1155)
- Tümör genezisinde benzer 2 moleküler yol
- Birinci yol APC, KRAS, TP53'u içerir (Int J Cancer 1997; 70:390)
- KRAS'taki mutasyonların prevalansı, kolorektal ve ince bağırsak adenokarsinomları arasında benzer (%30 – 60)
- TP53 mutasyonlarının prevalansı (%20 - %50)
- Kolon AdenoCa
- Negatif boyanma: CK7
- APC mutasyonu kolorektal karsinomlarda %80, ince bağırsak adenokarsinomlarında %20.
- İkinci yol, (MMR) genlerinin etkisizleştirilmesini içerir :İnce bağırsak adenokarsinomlarının %38.5'inde... (Clin Cancer Res 2020)

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

İB NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (SBNETS)



- Akciğer ve rektumdan sonra üçüncü en yaygın NET bölgesidir, ancak
- En yaygın uzak metastaz geliştiren NET'lerin bölgesidir.
- insidans:
 - Otopsi çalışmalarında = **8.34/100.000**

• Yao JC et al. J Clin Oncol. 2008; 26:3063-3072.
• Mooka D et al. ANTICANCER RESEARCH 30: 1207-1218 (2010)

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

TNM-Evrelleme (SBNETS)

Table 1. TNM staging system according to the American Joint Committee on Cancer 8th edition, 2017 (23).

| Tumor* | Nodal status | Metastasis | Stage |
|----------|--------------|------------|-------|
| T1 | N0 | M0 | I |
| T2 or T3 | N0 | M0 | II |
| T4 | N0 | M0 | III |
| Any T | N1, N2 | M0 | III |
| Any T | Any N | M1 | IV |

*For multicentric disease, the highest T category should be taken into consideration. T1: Lamina propria or submucosal invasion and <1 cm; T2: muscularis propria invasion or >1 cm; T3: subserosal tissue invasion without penetration of overlying serosa; T4: invasion of visceral peritoneum or other organs or adjacent structures. N1: Regional lymph node metastases in <12 nodes; N2: large mesenteric masses >2 cm and/or extensive nodal deposits >12 nodes especially those encasing superior mesenteric vessels; M1: distant metastasis.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

SBNETS' de CERRAHİ

- Primer tümörün cerrahi rezeksiyonu + mezenterik lenf nodu diseksiyonu ve metastazektomi tek iyileştirici yaklaşımdır .
- R0 rezeksiyon oranı ≈ %20
- Tümörlerin ≈ %20'si multifokal...
↓
Operasyonda tüm ince barsak ve mezosunu muayene et!!!!!!
- Watzka FM et al. World J Surg 40(3): 749-758, 2016.
- Tümör bölgesine göre cerrahi→
- Terminal ileal tümörler için→ Onkolojik sağ hemikolektomi
- Proksimal tümörler için ince bağırsak enterektomileri.
- Appendiks NET→ (mezoapendiks, kan damarları veya bölgesel düğümlerde invazyon yok + tümör < 2.0 cm.) →[apendektomi] yeterli.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

EVRE I-III→ KÜRATİF CERRAHİ

- 5- ve 10 yıllık OS, evre I ve II için sırasıyla %100 ve evre III için >%95 ve %80'dir.
- Hastaların %20'sinde BT, MRI, Sintiografi veya intraoperatif palpasyon ile saptanan multisentrik hastalık bulunabilir. Ancak, bu durum cerrahi endikasyonları değiştirmez...
- Şu an için, laparoskopik cerrahinin rolü ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.
- Yaş, hastalık evresi ve tam rezeksiyon, sağkalım için bağımsız prognostik faktörleridir.
- Ameliyat sonrası mortalite ve morbidite sırasıyla %2 ve %20'den az olmaktadır.
- Neoadjuvan ve adjuvan tedavinin, küratif cerrahi müdahaleye uygun hastalarda herhangi bir faydası yok gibi görünmektedir.
- Niederle B et al. Neuroendocrinology 103(2): 125-138, 2016.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

EVRE IV→ PALYATİF CERRAHİ

- Sınırlı hepatik metastazlı stabil hastalarda, küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon tercih edilen tedavi yöntemidir. R0 rezeksiyon → 5 yıllık OS %70.5..
- Karaciğeri rezeke edemedim→Palyatif cerrahi (sağkalımı iyileştirir ve karaciğer metastazlarını tek terapötik sorun haline getirir.)
- Cavallcoli F et al. World J Gastroenterol 23(15): 2640-2650, 2017.
- Evre IV SB-NET olgularında: primer tümör rezeksiyonu ve mezenterik lenf nodu diseksiyonu (PTR) ile daha iyi OS'ye doğru bir eğilim mevcut. (p = 0.067).
- Bununla birlikte, hem PTR hem de peptid reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT) uygulanan hastalar, diğer tüm tedavi seçeneklerine kıyasla en iyi sağkalıma sahipti (137'ye karşı 73 ay, p = 0,013).
- PRRT ile kombinasyon halinde PTR, evre IV SB-NET'li hastalarda sağkalımı önemli ölçüde uzatıyor.
- Maurer F et al. J Neuroendocrinol. 2021 Dec 8:e13076. doi: 10.1111/jne.13076.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

EVRE IV → PALYATİF CERRAHİ

- Ekstrahepatik lezyonları olan ilerleyici hastalıkta sistemik tedavi uygulanmalıdır.
- TAE (transarteriyel embolizasyon) ve TACE (transarteriyel kemoembolizasyon) sağkalım sonuçları benzer..
- SIRT (DEB-TACE) → Selektif internal radyasyon tedavisi + ilaç salıcı boncuk ile TAKE umut verici bir yöntemdir.

• Pavel M et al. Neuroendocrinology 95(2): 157-176, 2012.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

ÇIKARSAMA-I

- Hatzaras I. et al.
- Arch Surg. 2007;142:229-235
- Güncel literatürde ince bağırsak kanserlerinin optimal tedavisi için net bir tavsiyenin elde edilememesi dikkate değerdir.
- Ayrıca, NCC Network gibi önde gelen kanser kaynakları bu hastalığın tedavisi için herhangi bir kılavuz bildirmemiştir.

- Hastalığın nadir görülmesi, yeterli istatistiksel güce sahip çalışmaların tasarımı ve veri tabanına dayalı önerilerin geliştirilmesini engellemektedir.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

ÇIKARSAMA-II

- İnce barsak tümörlerinde cerrahi tedavi hemen daima ilk tercih edilmesi gereken sağaltım yöntemidir..
- Mevcut literatürün çoğu, tüm histolojik tümör tipleri için bu tedavi yöntemini desteklemektedir.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

- İB kanserlerinin klinik bulguları non- spesifik , bu nedenle tanı sıklıkla geçiyor.
- İB kanserlerinin prevalansı düşük ve uygun maliyetli tarama yöntemleri yok.
- Kalıtsal mutasyonları bilinen aile fertlerinde Video-kapsül endoskopi ile tarama uygun..

Rezeksiyondan sonraki beş yıllık sağkalımı, hasta demografik özellikleri, tümör özellikleri ve tedavi ayarlandıktan sonra bile tüm histolojik alt tipler için zaman içinde değişmeden kaldı.

• Muhammed A. et al. J Gastrointest Cancer. 2022 Jan 10; doi: 10.1007/s12039-021-00683-7.

• Billimoria KY et al. Ann Surg. 2009;249(1):63-71.

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

Aşağıdaki durumlarda ayırıcı tanıda ince bağırsak tümörleri düşünülmelidir:

1. Tekrarlayan, kramplı karın ağrısı atakları;
2. Özellikle IBH veya önceki abdominal cerrahinin yokluğunda, aralıklı bağırsak tıkanıklığı nöbetleri (jejunal ve ileal tm ???)
3. Yetişkinde invajinasyon;
4. Konvansiyonel kontrastlı radyografilerde saptanamayan kronik bağırsak kanaması.....(duodenal tm ve Fe eksikliği anemisi)

6. Ulusal CERRAHI ONKOLOJİ KONGRESİ

TEŞEKKÜR EDERİM...