T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNCE BARSAĞIN PRİMER MALİGN TÜMÖRLERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Hüseyin BAYRAM

0000-0002-2308-1566

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR

EYLÜL 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNCE BARSAĞIN PRİMER MALİGN TÜMÖRLERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Hüseyin BAYRAM

0000-0002-2308-1566

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selman SÖKMEN

0000-0001-8235-7246

İZMİR

EYLÜL 2023

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitim hayatımda, zorluklarla ve bir o kadar da güzel anılarla geçen beş yıllık süreyi geride bıraktım. Bu süre boyunca mesleki deneyimlerini paylaşarak, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Seymen BORA, Prof. Dr. M. Ali KOÇDOR, Prof. Dr. Tarkan ÜNEK, Prof. Dr. Koray ATİLA, Prof. Dr. Ali İbrahim SEVİNÇ, Doç. Dr. Mücahit ÖZBİLGİN, Doç. Dr. Tufan EGELİ, Doç. Dr. Zekai Serhan DERİCİ, Doç. Dr. Süleyman Özkan AKSOY, Doç. Dr. Cihan AĞALAR, Dr.Öğr.Üyesi Tayfun BİŞGİN ve Öğr. Gör. Uz. Dr. Berke MANOĞLU'na, ayrıca eğitimim sırasında burada bulunup sonradan kurumdan ayrılan değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. İbrahim ASTARCIOĞLU, Prof. Dr. M. Serdar SAYDAM ve Prof. Dr. A. Emre CANDA 'ya,

Tez çalışmam sırasında kıymetli yardımlarını esirgemeyen; uzmanlık tezimi hazırlama ve yazma aşamasında değerli zamanını ayırarak bana büyük destekleri olan, eğitimim süresince de cerrahi bilgi ve becerileri ile bana ışık tutan tez danışmanım Prof. Dr. Selman Sökmen'e,

Tüm asistanlık sürecimde beraber birçok zorluğa, sevince ve üzüntüye ortak olduğumuz abilerim, ablalarım ve kardeşlerim olarak gördüğüm tüm Genel Cerrahi asistan arkadaşlarıma,

Genel Cerrahi servis, ameliyathane ve poliklinikte birlikte çalıştığımız kıymetli hemşireler ve kıymetli personellerimize,

Bugünlere gelmem için ellerinden gelenin fazlasını her daim yapan annem Gerdan Bayram, babam Turhan Bayram ve kardeşim Damla Bayram'a,

Yaşadığım her türlü zorluğu aşmam için bana güç veren, beraber sevinip üzüldüğüm, yol arkadaşım sevgili eşim Gizem Bayram'a,

Varlıklarıyla beni dünyanın en mutlu insanı yapan canım oğullarım Atlas ve Uraz'a

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Hüseyin BAYRAM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR		iii
İÇİNDEKİLER		iv
TABLO DİZİNİ		vii
GRAFİKLER DİZİNİ		ix
RESİMLER DİZİNİ		x
KISALTMALAR-1		xi
KISALTMALAR-2		xii
ÖZET		xiii
ABSTRACT		xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ		1
2. GENEL BİLGİLER		2
2.1.	İnsidans, Epidemiyoloji, Mortalite ve Sağkalım	2
2.2.	Patogenez ve Risk Faktörleri	6
2.2.1.	Değiştirilemeyen risk faktörleri	7
2.2.1.1.	Irk ve Etnik Köken	7
2.2.1.2.	Yaş	7
2.2.1.3.	Cinsiyet	7
2.2.1.4.	Kalıtsal Mutasyonlar	7
2.2.1.5.	İnflamatuar Barsak Hastalıkları	9
2.2.1.6.	Çölyak Hastalığı	9
2.2.1.7.	İmmunsupresyon	10
2.2.1.8.	Diğer Maligniteler	10
2.2.2.	Değiştirilebilir('Modified') Risk Faktörleri	10
2.2.2.1.	Diyet	10
2.2.2.2.	Alkol	10
2.2.2.3.	Sigara	11

2.2.2.4. Obezite 11
2.2.2.5. Safra Yolları Hastalıkları 11
2.3. Klinik 11
2.4. Tanı 12
2.4.1 Modifiye Glasgow Prognostik Skorlaması (mGPS) 16
2.5. Histolojik Alt Tipler 17
2.5.1. İnce Barsak Adenokarsinomu(İBA) 18
2.5.2. Nöroendokrin Tümörler(NET) 20
2.5.3. İnce Barsak Lenfoması 25
2.5.4. Gastrointestinal Stromal Tümörler(GİST) 28
2.5.5. Diğer Mezenkimal Tümörler 30
2.5.6. Metastatik Tümörler 30
2.6. Tedavi 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. Hasta Seçimi 31
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 31
3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 31
3.2. Değişkenlerin Seçimi 32
3.3. İstatiksel analiz 33
3.3.1. Univaryant analiz 33
3.3.2. Multivaryant analiz 33
3.4. Yazılım 33
4. BULGULAR 33
4.1. Epidemiyolojik Özellikler Ve Univaryant Analiz Sonuçları 34
4.2. Laboratuar Değerleri 40
4.3. Sağkalım Analizi 40
4.3.1. Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörler 41
4.3.1.1. Univaryant Analiz Sonuçları 41
4.3.1.2. Multivaryant Analiz Sonuçları 42
4.3.1.2.1. Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 42
4.3.1.2.2. Cox Regresyon Analizi Sonuçları 43
4.3.1.2.3. İBPMT'li Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi Analizi (Kaplan-Meier) 44

4.3.2. Hastalıksız Sağkalıma Etki Eden Faktörler 45
4.3.2.1. Univaryant Analiz Sonuçları 45
4.3.2.2. Sayısal değerlerin Mann-Whitney *U* testi ile analizi 47
4.3.2.3. Multivaryant Analiz Sonuçları 48
4.3.2.3.1. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları 48
4.3.2.3.2. Cox Regresyon Analiz Sonuçları 48
4.3.2.3.3. İBPMT'li Hastaların Hastalıksız Yaşam Eğrisi Analizi (Kaplan-Meier) 49
4.4. Morbidite Analizi 51
4.4.1. Univaryant Analiz Sonuçları 51
4.4.2. Multivaryant Analiz Sonuçları 51
4.4.2.1. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları 51
5. TARTIŞMA ve SONUÇ 52
6. KAYNAKLAR 55

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: İnce barsak kanseri etyolojileri ve insidansı 1

Tablo 2: İnce bağırsak kanserinin genetik riskleri 8

Tablo 3: Modifiye Glasgow Prognostik Skorlaması 16

Tablo 4: İnce barsak adenokarsinomu, TNM evrelemesi, AJCC/UICC 8. baskı 19

Tablo 5: Duodenum NET için TNM evrelemesi(AJCC/UICC 8. Baskı) 22

Tablo 6: Jejunum ve ileum NET için TNM evrelemesi(AJCC/UICC 8. Baskı) 23

Tablo 7: Ann Arbor evreleme sistemi 27

Tablo 8: Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evrelendirme(Lugano Sınıflaması) 27

Tablo 9: İnce Barsak GİST için TNM evrelemesi(AJCC/UICC 8. Baskı) 29

Tablo 10: Bağımsız değişkenler 32

Tablo 11: Bağımlı Değişkenler 32

Tablo 12: Postoperatif morbidite gelişen tüm İBPMT'li hastaların sonuçları 35

Tablo 13: İBPMT Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ve Ki-Kare Analiz Sonuçları 36

Tablo 14: İBPMT'li Hastaların Mann-Whitney *U* Testi Analiz Sonuçları 39

Tablo 15: İnce barsağın primer malign tümörlü hastalarında ortalama ve ortanca sağkalım süreleri 40

Tablo 16: Genel Sağkalım Açısından Anlamlı Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 41

Tablo 17: İBPMT'nin bağımsız prognostik faktörleri(Cox regresyon Analizi) 42

Tablo 18: İBPMT'nin bağımsız prognostik faktörleri(Cox regresyon Analizi-2) 42

Tablo 19: İBPMT'li hastaların 'Hastalıksız Sağkalım' açısından Ki-Kare Testi analiz sonuçları 45

Tablo 20: İBPMT'li Hastaların Nüks Durumuna Göre Mann-Whitney *U* Testi Analizi Sonuçları 47

Tablo 21: Hastalıksız Sağkalım Açısından Anlamlı Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 48

Tablo 22: Hastalıksız Sağkalım Açısından Anlamlı Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi Sonuçları 49

Tablo 23: Parametrelere göre hastalıksız sağkalım süreleri ve Kaplan-Meier analizleri 50

Tablo 24: Genel Morbidite Açısından Anlamlı Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 52

Tablo 25: Yüksek greyd Morbidite(Clavien-Dindo III-IV) Açısından Anlamlı Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları 52

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: 2004’ten 2017’ye kadar Türkiye'de ince barsak kanseri görülme hızları 4

Grafik 2: 1975'ten 2015'e kadar ABD'de ince barsak kanserinin insidans ve ölüm oranları 5

Grafik 3: İBPMT Histolojik Alt Tipleri ve Lokalizasyonları 35

Grafik 4: Genel Sağkalım için Kaplan-Meier Analizi 39

Grafik 5: İBPMT’lü hastalarda CEA için Kaplan-Meier Analizi 43

Grafik 6: İBPMT’lü hastalarda mGPS için Kaplan-Meier Analizi 44

Grafik 7: Hastalıksız Sağkalım için Kaplan-Meier Analizi 49

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: İnce barsak ileum yerleşimli malign tümöre bağlı invajinasyon 12

Resim 2: Proksimal Jejunumda Adenokanser (BT) 1

Resim 3: Proksimal Jejunal Lenfoma(BT)

Resim 4: İleal GİST (BT)

Resim 5: Proksimal Jejunal GİST (BT)

Resim 6:İnvajinasyona neden olan Malign Melanomun ince barsak metastazı (BT) 14

Resim 7: Duodenum Adenokanseri (PET-BT)

Resim 8: Çift Balon Enteroskopi

Resim 9: Tıkayıcı bir duodenum adenokarsinomu 1

Resim 10: İnce Barsak GİST

Resim 11: Malign melanomun ince barsak metastazı olan hastada çift balon enteroskopi görüntüsü

*Çalışmada kullanılan tüm radyoloji görüntüleri ve ameliyat fotoğrafları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal ve Pelvik Cerrahi biriminde tetkik ve tedavi edilen hastalara ait olup tüm hakları saklıdır. İzinsiz kullanılamaz.

KISALTMALAR-1

İBPMT	İnce Barsağın Primer Malign Tümörleri
İBA	İnce Barsak Adenokanseri
NET	Nöroendokrin Tümör
GİST	Gastrointestinal Stromal Tümörler
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ICD-10	Uluslararası Hastalık Sınıflaması
NCDB	Ulusal Kanser Veritabanı
SEER	Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programı
NCI	Ulusal Kanser Kurumu
ASA Skoru	American Society of Anesthesiologists' Sınıflandırması
TNM	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
AJCC	Amerikan Kanser Ortak Komitesi
ENETS	Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği
UICC	Uluslararası Kanser Kontrol Birliği
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
FAP	Familyal Adenomatozis Polipozis
HNPCC	Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser
PJS	Peutz-Jeghers Sendromu
MEN-1	Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu Tip 1
NF-1	Nörofibromatozis Tip 1
MAP	Muthy ilişkili Polipozis
Gİ-NET	Gastrointestinal Nöroendorin Tümör
Gİ	Gastrointestinal
EBV	Epstein-Barr Virüsü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografisi
FDG	Flüorodeoksiglukoz
IHC	İmmunohistokimyasal
5-HIAA	5-Hidroksi İndol Asetik Asit
Ga-68	Galyum 68
İPSİD	İmmunoproliferatif İnce Barsak Hastalığı
MALT	Mukoza ile İlişkili Lenfoid Doku Kökenli
AIDS	Kazanılmış İmmun Yetmezlik Sendromu
USG	Ultrasonografi
EUS	Endoskopik Ultrason
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
HGB	Hemoglobin
PLT	Platelet
CRP	C-Reaktif Protein
Neu/Lym	Nötrofil/Lenfosit
Neu/Plt	Nötrofil/Platelet
CRP/Alb	C-Reaktif Protein/Albumin
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
CA19-9	Karbohidrat Antijen 19-9

KISALTMALAR-2

CA 125	Karbohidrat Antijen 125
mGPS	Modifiye Glasgow Prognostik Skorlaması
C-D	Clavien-Dindo
NAKT	Neoadjuvan Kemoterapi
R0	Tam Rezeksiyon
Greyd 1	İyi Diferansiye/Düşük Greyd
Greyd 2	Orta Diferansiye
Greyd 3	Kötü Diferansiye/Yüksek Greyd
Andiff	Andifferansiye
OR	Odds Oranı
HR	Hazard Oranı
SH	Standart Hata
cm	Santimetre

ÖZET

İNCE BARSAĞIN PRİMER MALİGN TÜMÖRLERİNDE PROGNOZA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Dr. Hüseyin BAYRAM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı,

İnciraltı, İzmir–TÜRKİYE

Amaç: İnce barsağın primer malign tümörleri(İBPMT) oldukça nadir görülen kanserlerdir. Bu çalışmanın amacı nadir görülen bu tümörlerin klinikopatolojik özellikleri ile onkolojik sonuçların değerlendirilmesidir.

Yöntem: Merkezimizde Ocak 2003-Mayıs 2022 tarihleri arasında İBPMT nedeni ile tetkik ve tedavisi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri, inflamasyona dayalı prognostik faktörleri ve genel sağkalım ile hastalıksız sağkalım arasındaki ilişkileri göstermek için tek ve çok değişkenli sağkalım analizleri yapılarak, morbi-mortalite sonuçları ve nihai onkolojik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 106 hastanın verileri analiz edildi. Tümör yerleşimleri duodenum(non-ampuller) 34(%32.1), jejunum 30(%28.30) ve ileum 42(%39.60) idi. Adenokarsinom tanısı alan 29 hasta(%27.40) vardı. Kırk dokuz hasta(%46.20) sarkom(tümü gastrointestinal stromal tümör), 15 hasta(%14.20) nöroendokrin tümör, 10 hasta(%9.40) lenfoma, 3 hasta(%2.80) diğer histolojik alt tiplere sahip olarak değerlendirildi. Medyan takip süresi 18(1-140) aydı, medyan genel sağkalım süresi 109(78-139) aydı. Bir yıllık genel sağkalım oranı %78, 3 yıllık sağkalım oranı %62, 5 yıllık sağkalım oranı %57 idi. Genel sağkalım için yapılan analize göre, yüksek CEA değeri İBPMT hastalarda mortaliteyi 24 kat(OR) arttırmakta iken(p=0.018), mGPS skoru 2 olan (CRP> 10 mg/L, Albumin<35 g/L) İBPMT'lü hastalarda mortalite riski 16 kat(OR) artmaktaydı(p=0.032). Yüksek CEA değeri ve yüksek greyd komplikasyon (Clavien-Dindo III-IV) nüks ile anlamlı şekilde ilişkiliydi.

Sonuç: Tümör biyobelirteçlerinden CEA ve inflamasyona dayalı prognostik faktör mGPS, İBPMT'de genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörlerdi. Ciddi komplikasyonlar hastalığın nüksetmesine ve mortalitenin artmasına neden olduğu

ortaya kondu. İmmunsupresyon ve artan inflamasyonun tümör hücrelerinin agresyonunu güçlendirdiği ve genel sağkalım ile hastalıksız sağkalıma olumsuz yönde etki ettiği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: İnce barsak tümörleri, prognostik faktör, adenokanser, nöroendokrin tümör, gastrointestinal stromal tümör, lenfoma, modifiye Glasgow prognostik faktör, CEA

ABSTRACT

Prognostic Factors in Primary Malignant Tumors of Small Bowel

Dr. Hüseyin BAYRAM

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Surgery

İnciraltı, İzmir /TÜRKİYE

Objective: Primary malignant tumors of small bowel(PMTSB) are very rare cancers. The aim of this study was to evaluate the clinicopathological features and oncological outcomes of these rare tumors.

Methods: The colorectal database was analyzed for patients with PMTSB between January 2003 and May 2022 using ICD codes. Univariete and multivariete survival analyses were conducted to demonstrate the association between the clinicopathologic characteristics, inflammation-based prognosticators, and overall survival(OS) and disease-free survival(DFS). Morbi-mortality results and final oncologic outcomes were compared.

Results: A total of 106 patients' data were analyzed. Tumor locations were in duodenum(non-ampullary) 34 (%32.1), in jejunum 30 (%28.30) and in ileum 42 (%39.60). There were 29 patients (%27.40) diagnosed with adenocarcinoma. Forty-nine patients (%46.20) had sarcoma (all gastrointestinal stromal tumors), 15 patients (%14.20) had neuroendocrine tumors, 10 patients (9.40%) had lymphoma, 3 patients (%2.80) had other histological subtypes. The median follow-up time was 18(1-140) months and the median overall survival time was 109(78-139) months. The one-year overall survival rate was %78, the 3-year survival rate was %62, and the 5-year survival rate was %57. According to the analysis for overall survival, high CEA value increased mortality 24 times(OR) in PMTSB patients (p=0.018) and PMTSB patients with mGPS score of 2 (CRP> 10 mg/L, Albumin<35 g/L) increased mortality 16 times(OR) (p=0.032). High CEA value and high grade complication (Clavien-Dindo III-IV) were significantly associated with recurrence.

Conclusion: Tumor biomarker CEA and inflammation-based prognostic factor mGPS were independent prognostic factors for overall survival in PMTSB. Serious complications were found to cause recurrence of the disease and increased mortality. It has been confirmed that immunosuppression and increased inflammation potentiated

tumor cell aggression and negatively affected overall survival and disease-free survival.

Key words: Small bowel cancer, small bowel tumors, prognostic factor, adenocancer, neuroendocrine tumor, gastrointestinal stromal tumor, lymphoma, modified glasgow prognostic factor, cea

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnce barsak, mide ile kalın barsak arasında yer alan ve protein, lipid, karbohidrat, vitamin ve minerallerin emildiği gastrointestinal sistemin en uzun bölümüdür. Üç bölgeden oluşur: duodenum, jejunum ve ileum. Duodenum, sindirim enzimlerinin çoğunun salgılandığı yerdir ve aynı zamanda ince barsaktaki kanserlerin en sık görüldüğü bölgedir(1). İnce barsaktaki tümörlerin %55-82'si duodenumda yer almaktadır(2-5). Ampulla Vateri ve periampüller bölge tümörleri ise hepato-pankreatiko-biliyer sistem içerisinde değerlendirilir. Jejunum yerleşimli malign tümörlerin ince barsak kanserleri içerisindeki oranı %11-25 iken, ileum yerleşimli tümörler %7-17'sini oluşturur(2-5).

İnce barsağın primer malign tümörleri('İBPMT') oldukça nadir görülür. Gastrointestinal trakt uzunluğunun %75'ini, mukozal yüzey alanının ise %90'ını ince barsak oluşturmasına rağmen, tüm gastrointestinal sistem primer malign tümörlerinin sadece %0.5-1'i ince barsaktan köken alır(6).

En sık görülen başvuru semptomları karın ağrısı, bulantı, kusma, yorgunluk, anemi, kilo kaybı ve gastrointestinal kanamadır(4, 6, 63, 65).

İnce barsağın primer malign tümörlerinin kırktan fazla histolojik alt tipi bulunmaktadır. Bunların %93'ünü 4 büyük histolojik alt tip oluşturmaktadır. Olguların %30-40'ı ince barsak adenokarsinomu(İBA), %35-42'si nöroendokrin tümörler(NET), gastrointestinal stromal tümörler(GİST) %8'ini ve lenfomalar %17'sini oluşturur. Diğer mezenkimal tümörler kalan %7'sini kapsar(2-5). Tümör lokalizasyonlarına bakıldığında, bazı histotiplerin belirli anatomik kısımlara eğilimi olduğu görülmektedir(2,62,123) (Tablo 1).

Tablo 1: İnce barsak kanseri etyolojileri ve insidansı

Etyoloji	**Adenokarsinom**	**NET***	**Lenfoma**	**GİST&**
Oran(%)	30–40	35-42	17	8
ABD insidansı (100.000 kişide)	0.7	1.0	0.4	0.2
En olası lokalizasyon	Duodenum	İleum	Herhangi bir yerleşim	Herhangi bir yerleşim

NET: Nöroendokrin tümör; &GİST: Gastrointestinal tümör

Tanısal amaçlı kullanılan tetkiklerin klinik yetersizlikleri ve özgül semptomların olmaması, ince barsak kanserlerine zor tanı konmasına neden olmaktadır. Tanıda gecikme ise hastaların ileri evrede yakalanmasına yol açmaktadır.

Doğru tanı ve etkin tedavi ile ince barsak kanserinin 5 yıllık genel sağkalım süresi, tüm histolojik alt tipler birlikte değerlendirildiğinde %68 civarıdır. Kanserin erken evrede saptanması halinde ise bu oran %85'i bulmaktadır(16). Tümörün radikal cerrahi rezeksiyonu, özellikle erken evre hastalıklar için tek küratif tedavi seçeneğidir(2, 6, 71, 132, 155).

Bu çalışmada merkezimizde tanı ve tedavi gören ince barsak primer malign tümörlü hastaların etyolojik, demografik ve klinik özellikleri açısından incelenmesi ve sağkalıma etki eden klinik ve biyokimyasal prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsidans, Epidemiyoloji, Mortalite ve Sağkalım

İnce barsağın primer malign tümörleri oldukça nadir görülen tümörlerdir. Hastalara genellikle geç tanı konulmaktadır(73-78). Hatta ince barsak kanserlerinin çoğunun bir komplikasyonla ortaya çıktığına yönelik makaleler de mevcuttur(139). Maglinte ve arkadaşları, ince bağırsağın primer malignitelerine bu kadar geç tanı konulmasının nedenlerini araştırdıklarında şu bulguları ortaya koymuştur(143):

a) Hastanın semptom bildirmemesine 2 aydan az,

b) Hekimin uygun tanısal testi istememesine 8.2 ay,

c) Tanı koyamayan radyoloğa atfedilen ortalama tanı gecikmesi 12 aydır.

Nadir görülen ince barsak tümörleri hakkında literatür bilgisi de sınırlıdır. Ancak, nadir görülmelerine rağmen son kırk yılda hızlı bir insidans artışı (tahmini >%100) vurgulanmaktadır(7).

Kolorektal kanserler Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde en sık görülen dördüncü solid kanser iken, ince barsak kanserleri 23. sırada yer almaktadır(7). 2015 verilerine göre, ABD'de yaşam boyu ince barsak kanseri gelişme riski yaklaşık %0.30(7) olup, kolorektal kanserlerden yaklaşık 2-5 kat daha azdır(14). Erkeklerin

hastalanma olasılığı(100.000 kişide 2.0'a karşı 2.6'lık bir insidans) kadınlardan daha fazladır(7).

ABD'de 2015-2019 yıllarındaki ince barsak kanseri olgularının görülme sıklığı 100.1 kişide 2.5, ölüm oranının ise 100.000 kişide 0.4 olduğu belirtilmiştir(14). Beş yıllık genel sağkalım oranının ise %68.73 olduğu saptanmıştır(14). 2019'da ABD'de ince barsak kanseri prevalansı 75.828 kişidir (o yıl için yaşayan tahmini hasta sayısı)(17). Afro-Amerikalılar'da ince barsak kanseri görülme olasılığı Kızılderililer ve Asyalılara oranla çok daha fazladır. ABD'de tanı için ortanca yaş 66'dır(7). Sağkalım tanı anındaki evreye göre oldukça değişkendir. Tüm tanıların %32'sini oluşturan lokalize olgularda 5 yıllık genel sağkalım oranı %85'tir. Bölgesel lenf nodlarına yayılmış olgularda(%35) 5 yıllık genel sağkalım oranı %74.60'tır. Uzak metastazı olan ilerlemiş olgular için(%27) 5 yıllık genel sağkalım oranı %42.10'a düşmektedir(7).

2021 yılında ABD'deki ince barsak kanseri insidansı 11.390'dır. Tüm gastrointestinal sistem tümörleri içerisindeki oranı ise %0.33'tür(13). Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir(13).

1993'ten beri Birleşik Krallık'ta ince barsak kanserinin insidansı yaklaşık %132 artmıştır. Birleşik Krallık'taki ince barsak kanseri, erkekler arasında 3.1/100.000 ve kadınlar arasında 2.2/100.000 insidansa sahiptir. Genel insidansı ise ABD ile aynıdır: 2.6/100.000. İskoçya'da erkekler Birleşik Krallık ortalamasından daha yüksek bir insidansa sahipken(3.5/100.000), kadınlar daha düşük bir insidansa(1.6/100.000) sahiptir(8).

İngiltere'de ince barsak kanserli erkeklerin 5 yıllık genel sağkalım oranı %37, İskoçya'da %44, Galler'de %41 ve İrlanda'da %41'dir. İngiltere'deki ince barsak kanserli kadınların 5 yıllık genel sağkalım oranı ise %36, İskoçya'da %33 ve Galler'de %34'tür(8).

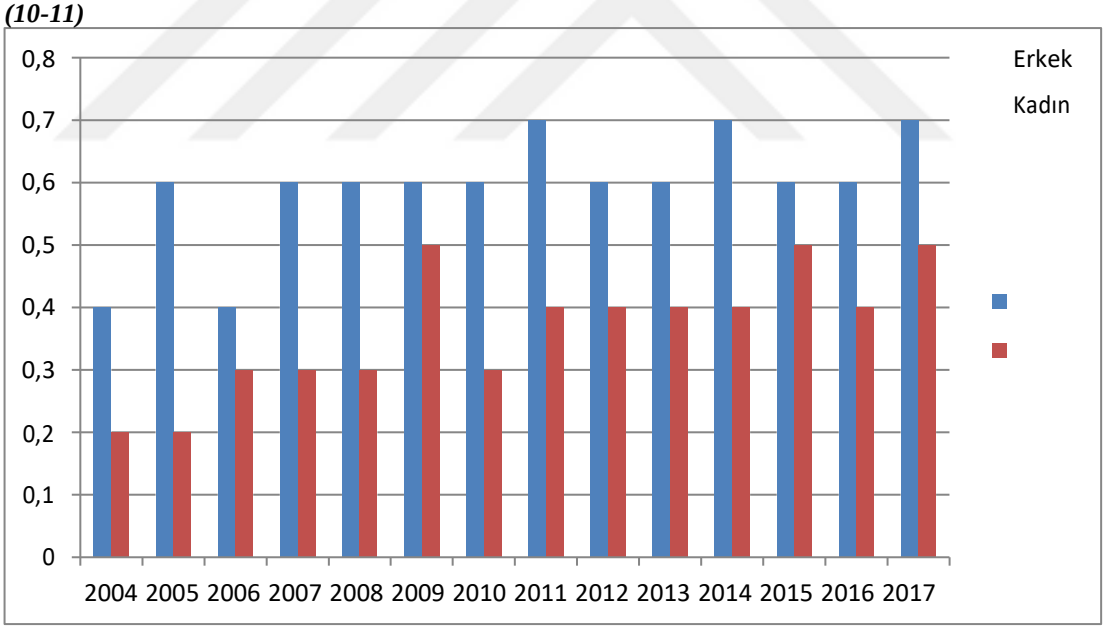
Avrupa'daki ince barsak kanserli erkeklerde 5 yıllık genel sağkalım oranı %47, kadınlarda %50'dir(9). Erkekler arasında İsviçre, %61 ile Avrupa'daki en yüksek 5 yıllık genel sağkalım oranına sahip ülkedir ve bu, ABD'deki erkek ve kadınlar için ortalama genel sağkalım oranından yaklaşık %7 daha düşüktür. Kadınlar arasında en yüksek 5 yıllık genel sağkalım oranı ise %61 ile Belçika'dır. Avrupa'da erkekler için

en düşük 5 yıllık genel sağkalım oranına sahip ülke %20 ile Letonya ve kadınlar için %31 oranı ile Malta'dır(9).

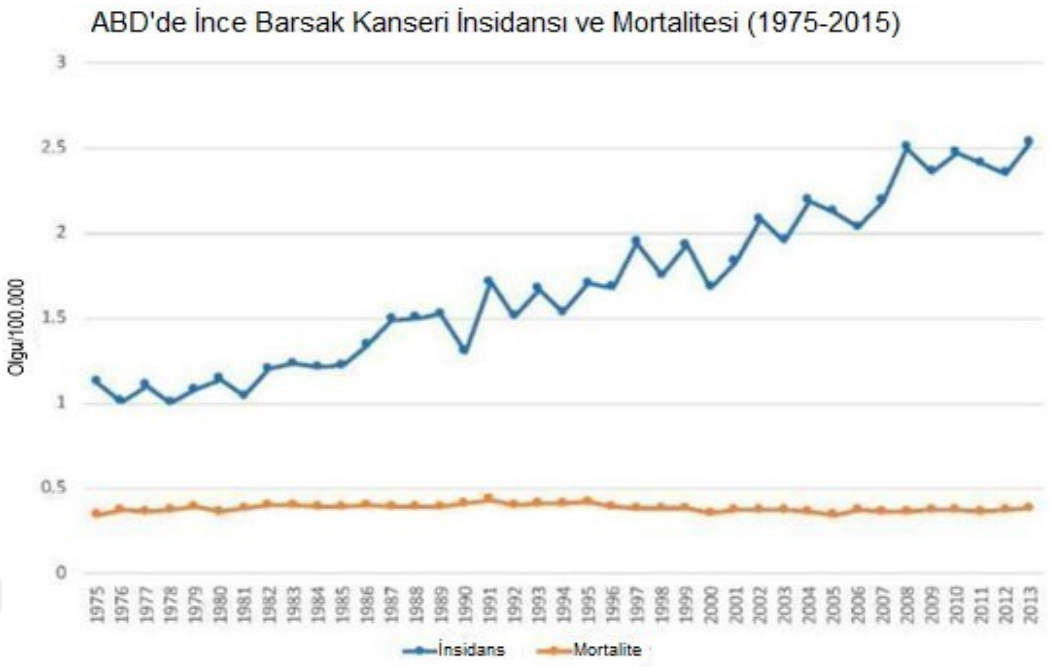
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2014 yılında yayımladığı "2004-2009 yılları arasındaki ICD-10 kodlarına göre kanser dağılımı" tablosunda ince barsak kanserlerine ait olgu sayısı 355 olarak belirtilmiştir. Bu olguların %93.80'inin histolojik doğrulaması mevcuttur. Yine aynı yayında Türkiye'deki ince barsak kanserinin 100.000 kişideki hızının erkeklerde 0.6, kadınlarda 0.5 olduğu belirtilmiştir(10)(Grafik 1).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'nın 2021 yılında yayımladığı "2013-2017 yılları arasındaki ICD-10 kodlarına göre kanser dağılımı" tablosunda ise ince barsak kanserlerine ait olgu sayısı 1166 olarak belirtilmiştir. Bu olguların %94.50'sinin histolojik doğrulaması mevcuttur. Yüz bin kişideki kanser görülme hızı erkeklerde 0.7, kadınlarda 0.5 olduğu belirtilmiştir(11)(Grafik 1).

Grafik 1: 2004'ten 2017'ye kadar Türkiye'de ince barsak kanseri görülme hızları (100.000 kişide) (10-11)



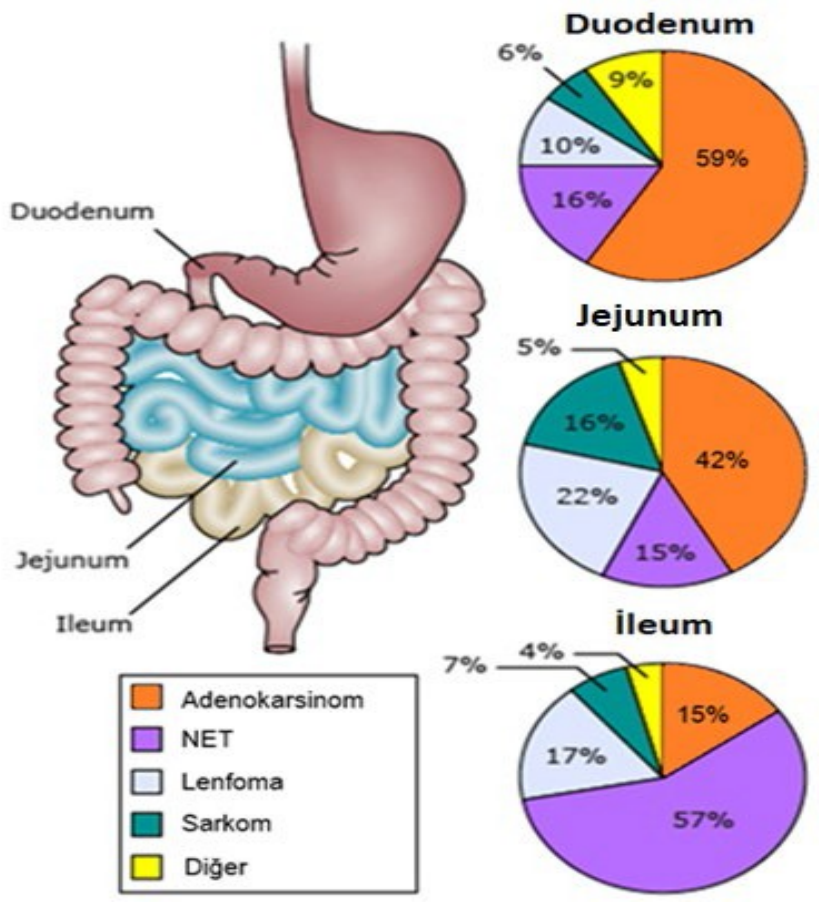
Sağkalım oranları İBPMT histotipine göre oldukça değişkenlik göstermektedir. ABD'de nöroendokrin tümörlerin 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %85 olarak bildirilirken, ince barsak adenokarsinomları için bu oran %35'tir. NET'ler için medyan genel sağkalım süresi 9.3 yıldır. Diğer iki baskın histolojik alt tip olan lenfoma ve sarkomların her ikisi de yaklaşık %60-70'lik 5 yıllık genel sağkalım oranlarına sahiptir(2).



Grafik 2: 1975'ten 2015'e kadar ABD'de ince barsak kanserinin insidans ve ölüm oranları(7)

ABD'de, ince barsak kanseri histolojik alt tiplerinin sıklığı son on yılda değişmiştir. 1985'ten 2005'e kadar İBA oranı %42'den %33'e düşmüştür. Aynı zaman diliminde NET'lerin oranı %28'den %37'ye çıkarak primer tümör tipi olarak İBA'ları geride bırakmıştır. Bu artış, NET'leri tanımlamak ve sınıflandırmak için ortaya çıkan yeni tanı araçlarının yansıması olabilir. İBA'ya göre daha iyi bir prognoza sahip olan NET'lerdeki bu artış, ABD'deki sağkalım oranlarının yükselmesini kısmen açıklayabilir. Bu arada, 1985-2005 yılları arasında, sarkom ve lenfomaların prevalansları sırasıyla yaklaşık %7 ve %17'de sabit kalmıştır(2, 18).

Şekil 1: NCDB(1985 - 2005) ve ABD SEER(1973 - 2005) kohortlarından ve Connecticut Tümör Kayıt(1980 - 2000)'tan alınan ince barsak tümörlerinin histolojik alt tiplerinin anatomik konuma bağlı oranları(2).



2.2. Patogenez ve Risk Faktörleri

Bazı risk faktörleri tanımlansa da İBPMT'nin etyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır.

İBA'ların çoğu adenomdan kaynaklanır. Kolorektal kanserlerde görüldüğü gibi burada da benzer genetik değişkenler, maligniteye giden süreçten sorumlu tutulmaktadır(42). Sporadik kanserler oluşabileceği gibi, familyal adenomatozis polipozis(FAP) ve herediter non-polipozis kolorektal kanser(HNPCC) gibi bazı kalıtsal hastalıklar da İBA için yüksek risk faktörü olabilmektedir(52).

2.2.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

2.2.1.1. Irk ve Etnik Köken

Afro-Amerikalı'ların ince barsak kanserine yakalanma olasılığı Beyaz Amerikalılara göre 1.6-1.8 kat daha fazladır. Asyalı'larda, Pasifik Adalı'larda, Yerli Amerikalı'larda ve Alaskalı'larda bu hastalığın görülme olasılığı çok düşüktür(7).

2.2.1.2. Yaş

ABD'de ince barsak kanserinin insidansı için ortanca yaş 66, mortalitesi için ortanca yaş 72'dir(7). Birleşik Krallık'ta ise insidans için en yaygın yaş 80-84 aralığıdır(8).

2.2.1.3. Cinsiyet

ABD'de, insidansta erkek/kadın oranı 1.3/1 ve mortalitede erkek/kadın oranı 1.6/1'dir(7). Birleşik Krallık'ta erkeklerin insidansı daha yüksek iken, erkeklerin hayatta kalma oranları kadınlardan daha yüksektir(8).

2.2.1.4. Kalıtsal Mutasyonlar

İnce barsak FAP'lı hastalarda adenokarsinomun görüldüğü en sık ikinci bölgedir. FAP'lı 1255 hastanın bulunduğu bir çalışmada, yaklaşık %5 oranında ince barsak adenokarsinomu(İBA) teşhisi konmuştur. Bu kanserlerin yerleşim yerleri yaklaşık %50 oranında duodenum idi(19). FAP'lı hastalar arasında İBA riski, genel popülasyona göre 330 kat daha fazladır(20-21). Proktokolektomi operasyonu geçiren FAP'lı hastalarda duodenal adenokarsinom birincil ölüm nedenidir(22, 23).

Lynch sendromu olanlarda 50 yaşına kadar %20, 70 yaşına kadar %50 kolorektal kanser olma ihtimali mevcuttur(24). İBA için risk, Lynch sendromlu hastalarda erken evrelerinde yaklaşık 25 kat fazla iken, MLH1 mutasyonu olanlarda 291 kata kadar çıkabilmektedir(22, 25, 26). Lynch sendromlu hastaların İBA için taranması önerilmese de, İBA hastalarının Lynch sendromu açısından taranması tavsiye edilmektedir(27)(Tablo 2).

Peutz-Jeghers sendromu(PJS), gastrointestinal hamartomatöz poliplere neden olan otozomal dominant(OD) bir hastalıktır. PJS'li hastalar için İBPMT açısından göreceli risk genel popülasyonun 500 katıdır(28)(Tablo 2).

Tablo 2: İnce bağırsak kanserinin genetik riskleri (21)

İBA için Predispozan Durum	Genetik Mutasyon	Artan Risk	NET için Predispozan Durum	Genetik mutasyon	Artan Risk
FAP[1]	*APC*	~330 kat	**MEN I**[3]	*MEN1*	Gİ-NET*'in %5-10'unu oluşturur
Lynch sendromu	*Mismatch repair (MLH1-2, MSH-6, PMS-2)*	25–291 kat	**NF-1**[4]	*NF1*	Tüm İBPMT tiplerinde 2-4 kat artış ve sarkoma yatkınlık
PJS[2]	*STK11*	500 kat (hem NET hem de İBA için)	**MAP**[5]	*MUTHY*	Tüm Gİ[&] kanserlerin gelişimine yatkınlık

[1]: Familial adenomatöz polipolizis
[2]: Peutz-Jeghers sendromu
[3]: Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu Tip 1
[4]: Nörofibromatozis Tip 1
[5]: Muthy ilişkili polipozis
**: Gastrointestinal nöroendorin tümör*
[&] Gastrointestinal

Multipl Endokrin Neoplazi Sendromu Tip 1 (MEN 1), otozomal dominant bir hastalıktır. Hipofiz, tiroid ve pankreas tümörlerinin yanı sıra, üst gastrointestinal sistemde NET görülme ihtimali de yüksektir. Gastrointestinal NET'lerin(Gİ-NET) %5-10'unu MEN 1 hastaları oluşturur(29)(Tablo 2).

Nörofibromatozis Tip 1(NF-1), sarkomların yanı sıra NET'lere de yatkınlık oluşturan otozomal dominant bir hastalıktır. Kansere yatkınlık oluşturan en yaygın kalıtsal durum 1/4000'lik bir insidansla NF-1'dir. NF-1'li hastalarında nöroendokrin ve stromal tümör gelişme riski 2-4 kat artmıştır(30)(Tablo 2).

Muthy ilişkili polipozis (MAP), 2002 yılında tanımlanan ve DNA tamir gen ailesinden olan *MUTHY* genindeki mutasyon sonucu gelişen bir hastalıktır. Otozomal

resesif geçişli olan bu hastalık ince barsak kanserleri dahil tüm gastrointestinal sistemde kanser gelişimine kalıtsal yatkınlık yaratmaktadır (56, 57)(Tablo 2).

Kistik fibrozis hastalarında da ince barsak kanser riskinde artış olduğu gösterilmiştir(58).

İBA hastaları ile yapılan bir Fransız çalışmasında, olguların %20'sinde kalıtsal hastalıkların rol oynadığı bulunmuştur: %8.60'ında Crohn hastalığı, %3'ünde FAP, %3'ünde Lynch sendromu, %1.50'sinde çölyak hastalığı ve %0.80'inde PJS mevcuttur. Metastatik hastaların %14.70'inde Crohn hastalığı ve %5.90'ında Lynch sendromu vardı(37, 38).

2.2.1.5. İnflamatuar Barsak Hastalıkları

Crohn hastalarında İBA riski 17-41 kat artmıştır. Sporadik İBA'dan farklı olarak, bu hastalar daha çok genç yaşlarda tanı alırlar ve maligniteleri de özellikle inflamasyonun en çok görüldüğü ileumda saptanır(31). Crohn teşhisinden 10 yıl sonra İBA riskinin %0.20 olduğu, 25 yıl sonra %2.20 olduğu tahmin edilmektedir(32). SEER çalışması, Crohn hastalarında hayat boyu İBA riskinin %1.60 olduğunu, ortalama bir Amerikalı'nın riskine göre neredeyse 3 kat fazla olduğunu ileri sürmüştür(33).

2.2.1.6. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı toplumda yaklaşık %1 oranında görülen otoimmun bir hastalıktır. Bu hastalık, barsaklarda İBA ve ince barsak lenfoması riskini artırdığı gösterilen premalign değişiklikler yaratmaktadır. İki yüz otuz beş çölyak hastasının yer aldığı bir çalışmada, hastaların %8'inde İBA olduğu görüldü(34). İsveç'te yapılan bir çalışmada, çölyak hastalarında İBA riskinin 10 kat arttığı saptanmıştır(35). İBPMT'li 395 hastada yapılan bir İngiliz araştırmasında, İBA olgularının %13'ünde (çoğunlukla jejunumda) ve lenfomaların %39'unda çölyak hastalığının rol oynadığı saptanmıştır(36).

2.2.1.7.İmmunsupresyon

İmmunsuprese hastalarda lenfomalara ve sarkomlara yatkınlık meydana gelir. Bu hastalarda gelişen ince barsak lenfomaları genellikle B-hücreli lenfomalardır. Patogenezinde Epstein-Barr virüsü (EBV) suçlanmaktadır.

2.2.1.8. Diğer Maligniteler

Başka organ maligniteleri bulunan hastalarda ikinci primer olarak İBPMT görülme olasılığı da mevcuttur(53-55). Primer ince barsak kanserli hastaların %30-40'ında senkron malignite olabilmektedir.

Yapılan bir çalışmada, ince barsak kanserinden sonra yeni bir primer kanser riskinde genel olarak %68'lik bir artış olduğu saptanmıştır(54). İnce barsak kanseri sonrası orofarenks, kolon, rektum, Ampulla Vateri, pankreas, korpus uteri, over, prostat, böbrek, tiroid bezi, deri ve yumuşak doku sarkomları için önemli artışlar gözlenmiştir(54). İnce barsak kanserinin ikinci primer kanser olarak ön plana çıktığı primer kanserler ise, orofarenks ve böbrek kanseri dışındaki diğer kanserlerdir(54).

2.2.2. Değiştirilebilir('Modified') Risk Faktörleri

2.2.2.1. Diyet

İnce barsak kanseri insidansı, hayvansal protein ve yağ tüketimi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir(39). Yapılan bir çalışmada, sigara ve alkol tüketiminin ince barsak kanseri riski ile ilgisinin olmadığını ancak haftalık(veya daha sık) kırmızı et tüketimi ile aylık(veya daha sık) tuzla kurutulmuş/tütsülenmiş gıda tüketiminin ince barsak kanseri riskinde iki ila üç kat artışa neden olduğu saptanmıştır(40). Tam tahıllı gıdalar ve tahıllardan elde edilen liflerin ince ve kalın barsak kanseri riskini azalttığı bulunmuştur(41).

2.2.2.2. Alkol

Ağır alkol tüketiminin kolorektal kanser riskini %20-40 oranında artırdığı bulunmuştur(45). Ancak alkol ve İBA arasındaki bağıntı bazı araştırmalarda anlamlı bulunurken, bazı araştırmalarda bağıntı saptanmamıştır(40,43-44).

2.2.2.3.Sigara

Bazı araştırmalarda, sigaranın hem İBA hem de NET riskini artırdığı bulunmuştur(46-48). Avrupa popülasyonuna dayalı bir olgu kontrol çalışmasında ise sigaranın yalnızca NET üzerinde önemli bir etkisi olduğunu bulmuştur(49).

2.2.2.4. Obezite

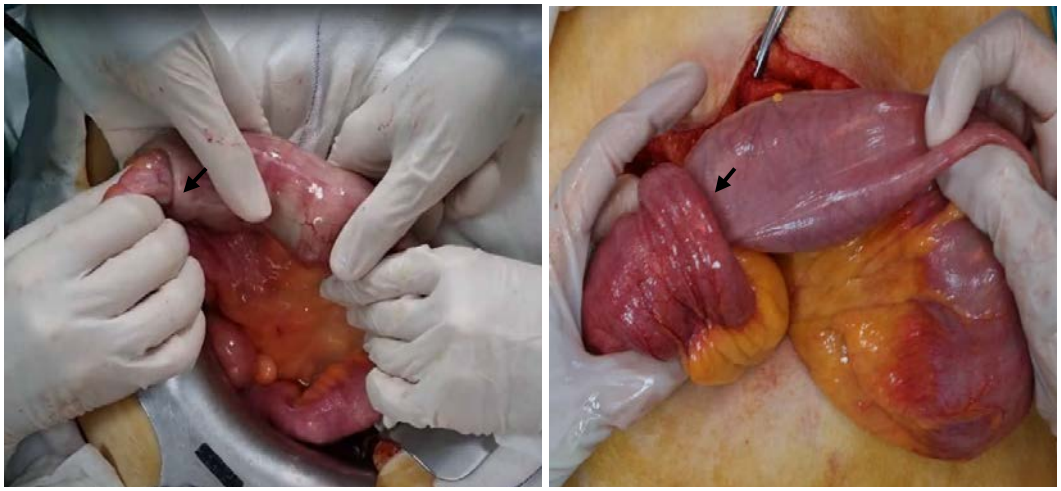
Obezite açısından bazı çalışmalar anlamlı etki olduğu yönünde yorum yapsa da(50), ince barsak kanseri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı yönünde yorum yapan çalışmalar da mevcuttur(42-44).

2.2.2.5. Safra Yolları Hastalıkları

Danimarka'da yapılan bir araştırmada, safra taşı olanlarda ince barsak kanseri riskinin yüksek olduğu bulundu. Kanserlerin çoğu NET idi(51). Yapılan farklı bir çalışmada ise kolesistektomi geçirenlerde ince barsak kanseri riskinde artış olduğu bulunmuştur(48).

2.3. Klinik

Primer ince barsak kanserli hastalar çok farklı semptomlar ile başvurabilirler(59, 60). En sık görülen semptomlar, karın ağrısı(%45-76), bulantı ve kusma(%16-52), kilo kaybı(%28-45), yorgunluk ve anemi(%15-30) ve gastrointestinal kanamadır(%7-23)(4)(65). İnce barsak kanserli hastalar sıklıkla(%77) obstrüksiyon, invajinasyon veya perforasyon bulguları ile, yani akut karın sendromu kliniği ile başvurabilirler(özellikle de İBA)(3)(Resim 1). İBA genellikle karın ağrısı ve obstrüktif bulgular ile klinik belirtilerini gösterir iken, sarkom ve lenfomalar kanama ve perforasyon şeklinde klinik belirtiler gösterir. İtalya'da yapılan bir çalışmanın sonucu, "Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) çoğunlukla kanar; nöroendokrin tümörler(NET) obstrüksiyon oluşturur; lenfomalar perforasyona neden olur ve melanom metastazı invajinasyona neden olur" şeklindeydi(66). İBA genel olarak duodenum yerleşimli iken, NET genellikle ileumu tutar, lenfomalar ve sarkomlar ise tüm ince barsakta görülebilirler(Tablo 1).



Resim 1: İnce barsak ileum yerleşimli malign tümöre bağlı invajinasyon(ok ile işaretli kısımlar)

Duodenal tümörlerde obstrüktif bulgular distal tümörlere göre daha nadirdir. Duodenal tümörler safra yolu basısı yaratarak tıkanma sarılığı oluşturabilirler. Duodenum dışı tümörler özgül olmayan semptomlar gösterme eğilimindedir. Lenfomalar ateş, istemsiz kilo kaybı ve gece terlemeleri gibi B semptomlarıyla kendini gösterebilir(59). NET'li bazı hastalarda flushing, diyare ve bronkospazm ile karakterize "karsinoid sendrom" gözükebilir.

Başka bir nedenle tanısal çalışma yapılan hastalarda, çekilen görüntülemelerde insidental ince barsak kanseri saptanabilmektedir.

2.4. Tanı

Primer ince barsak kanserleri nadir saptanması, spesifik bir kliniğinin olmaması ve inceleme tetkiklerinin yetersiz olması nedeniyle, tanısı genelde geç konan patolojilerdir. Tanı için altın standart kabul edilebilecek bir tetkik bulunmamaktadır(73-78). Preoperatif tanı çoğu zaman bu sebeplerden dolayı konulamamaktadır.

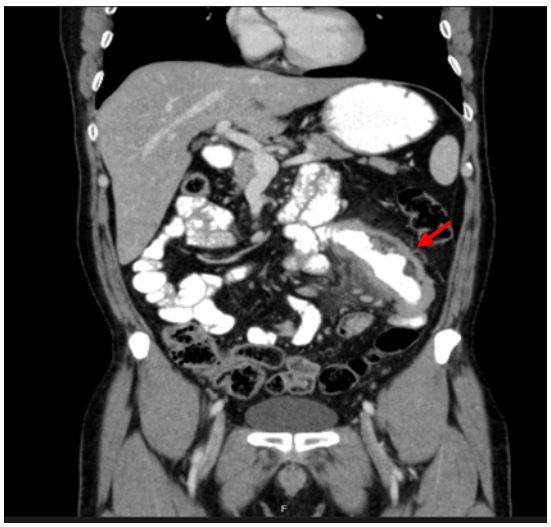
Çift kontrastlı ince barsak grafileri lümen ve mukoza incelenmesi için oldukça uygundur, ancak sensitivitesi %33-60 arasında değişmektedir(79-83). Enterokliziste ise bu oran %90'ı bulmaktadır(73).

Oral ve intravenöz(İV) kontrastlı bilgisayarlı tomografi(BT), klinikte en yaygın kullanılan tetkiktir. Tümörün kendisini, lokal invazyonunu, çevresel lenf nodlarını ve uzak metastazları değerlendirmede anahtar bir role sahiptir(60). İBA

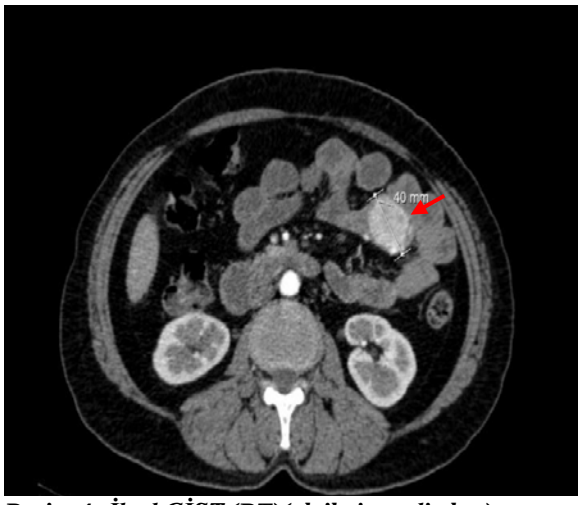
konsantrik(halka şeklinde), asimetrik duvar kalınlaşması ve lümende daralma şeklinde gözükebilir (Resim 2). Proksimal lezyonlar genellikle polipoid veya papiller olma eğiliminde iken, daha distal lezyonlar halka şeklinde olma eğilimindedir ve invajinasyon(intussusepsiyon) şeklinde görülebilirler(87). NET'ler genellikle distal ileumda yerleşim gösterirler ve genellikle küçük, 1-2 cm boyutlarında, lümene hafifçe çıkıntı yapan submukozal-intramural tümörlerdir. Büyüdükçe polipoid hale gelebilirler, invajinasyona veya obstrüksiyona neden olabilirler(87). İnce barsak lenfomaları çevresel duvar kalınlaşması ve ilgili segmentin barsak duvarı kalınlaşması ile karakteristik bir anevrizmatik dilatasyon şeklinde görülür(88)(Resim 3). Sarkomlar ise BT'de homojen, iyi sınırlı hipervasküler kitleler olarak görülürler(89-91) (Resim 4,Resim 5).



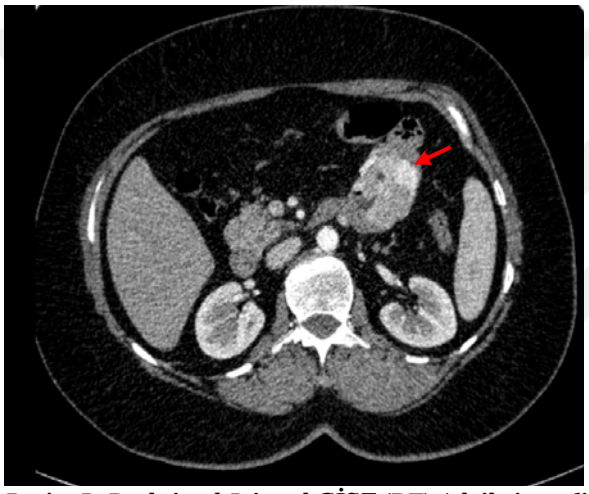
Resim 2: Proksimal Jejunumda Adenokanser (BT) (ok ile işaretli alan)



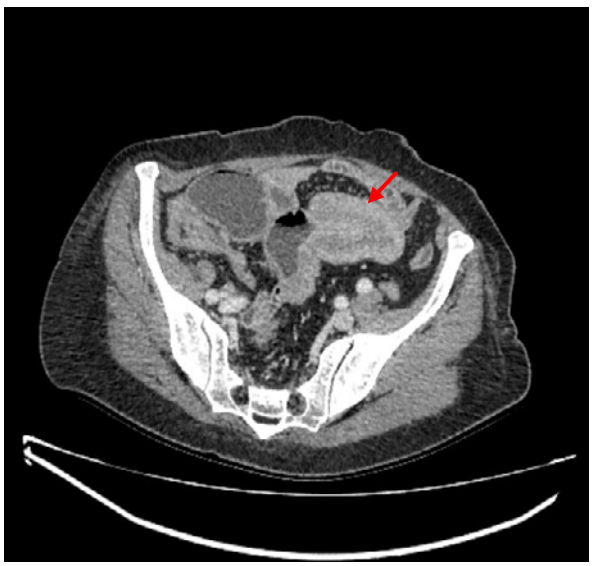
Resim 3: Proksimal Jejunal Lenfoma(BT) (ok ile işaretli alan)



Resim 4: İleal GİST (BT)(ok ile işaretli alan)

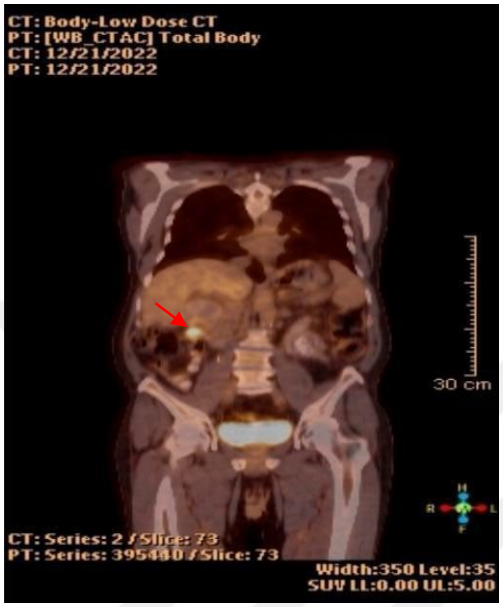


Resim 5: Proksimal Jejunal GİST (BT) (ok ile işaretli alan)



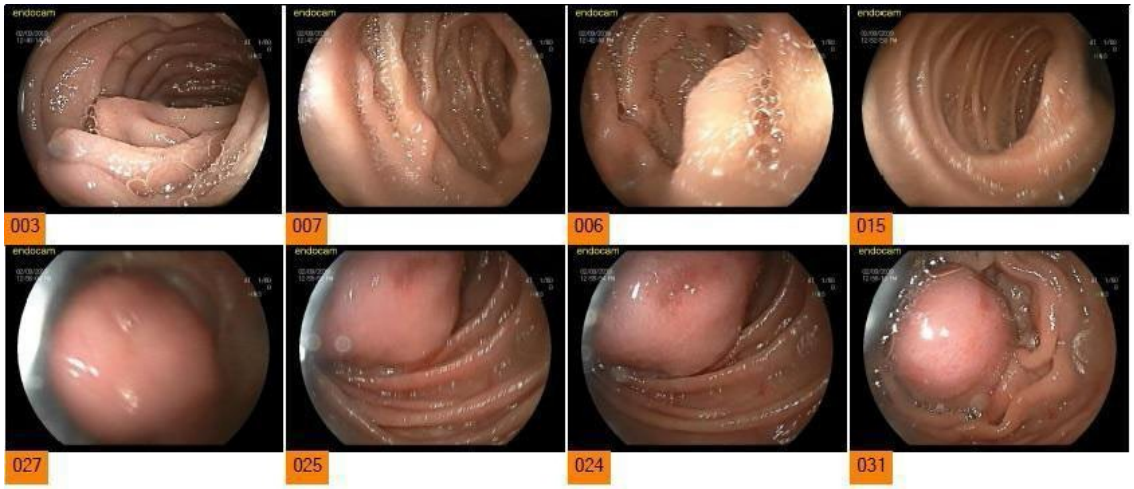
Resim 6:İnvajinasyona neden olan Malign Melanomun ince barsak metastazı (BT) (ok ile işaretli alan)

Pozitron emisyon tomografisi(PET/BT) taramaları İBA, GİST, lenfoma tanısında ve evrelenmesinde yararlıdır(92, 93). PET, FDG tutulumu olmayan tümörlerin tanı ve evrelemesinde sınırlı bir role sahiptir ancak tutulum olması halinde ise tedavi yanıtını belirlemede ve hastalık rekürrensinin tespitinde önemli rol oynayabilir(94-96)(Resim 7).



Resim 7: Duodenum Adenokanseri (PET-BT) (ok ile işaretli alan)

Çift-balon enteroskopi, %74 ila %81 hassasiyet ile lezyonları tespit eder. En sık ülserasyon, stenoz ve gastrointestinal(Gİ) sistem kanamaları gibi semptomatik lezyonları tespit eder(79-83)(95-98)(Resim 8).



Resim 8: Çift Balon Enteroskopi

Video Kapsül Endoskopi, ince barsak malign lezyonlarının %50'sini ve tüm lezyonların %87'sini tanımada (%10 tanı hatası oranı ile) etkilidir(100-106).

Eksploratif laparoskopinin tanısal değeri yüksektir ve kullanımı giderek artmaktadır.

2.4.1 Modifiye Glasgow Prognostik Skorlaması (mGPS)

Kanser prognozunun belirlenmesinde temel anahtar rol tümörün doğru evrelenmesi ve tümörün yayılıp yayılmadığının saptanmasıdır. Bununla birlikte, hastayla ilgili faktörlerin, özellikle beslenme ve fonksiyonel kaybın, tümör evresinden bağımsız olarak daha kötü prognozla ilişkili olduğuna dair artan bir kabul vardır. Kanserli hastaların sistemik performanslarındaki bu düşüşün en sık kullanılan ölçütleri olan kilo kaybı ve performans durumu, subjektif parametreler olması nedeniyle objektif parametrelerin araştırılması gündeme gelmiştir. Sistemik bir inflamatuvar yanıt varlığının, bu tür hastalarda görülen düşkünlüğün-kırılganlığın(‘frailty’) altında yatan ana neden olduğuna dair artık oldukça tutarlı ve güvenilir kanıtlar vardır. C-reaktif proteinin(CRP) sistemik inflamatuvar yanıtın hassas bir ölçüsü olduğu ve albumin konsantrasyonlarının hem sistemik inflamasyonu hem de yağsız doku miktarını yansıttığı göz önüne alındığında, bu iki parametrenin kombinasyonu ile oluşturulacak bir skorlamanın hastaların sistemik performanslarının objektif bir belirteci olacağı ileri sürülmüştür(15,163-166). Bu iki parametrenin kombinasyonu ile ortaya çıkan prognostik skor tablodaki gibi tanımlanmıştır(Tablo 3).

Tablo 3: Modifiye Glasgow Prognostik Skorlaması

CRP	Albumin	mGPS
≤10 mg/L	≥35 g/L	0
≤10 mg/L	<35 g/L	0
> 10 mg/L	≥35 g/L	1
> 10 mg/L	<35 g/L	2

***CRP**: C-Reaktif Protein, **mGPS**: Modifiye Glasgow Prognostik Skorlaması*

Skor arttıkça prognozda kötüleşme artmaktadır. mGPS'nin tümörün tipi ve yerleşim yerinden bağımsız olarak kanserli hastalarda kötü genel sağkalımı öngördüğüne dair birçok kanıt vardır (163-166).

Gelişen tümör hücreleri henüz saptanabilir bir tümör oluşumu meydana gelmeden önce, konakçının doğuştan gelen bağışıklık sistemi elemanları tarafından inflamatuvar tümör infiltrasyonu adı verilen bir süreçle elimine edilir (166-174). Bu inflamatuvar tümor infiltrasyonu lenfositlerden oluşan bir yapıdır ve neoplazmlarda yaygın bir özellik olarak bulunmaktadır(181-185). Bazı proinflamatuvar moleküllerin anormal ekspresyonu veya aktivasyonu, tümör içinde inflamatuvar bir durumun oluşmasına neden olur. Bu inflamatuvar durum tümör hücrelerini, çevreleyen stromal dokudaki hücreleri, inflamatuvar tümör infiltrasyonunun bölgeye ulaştığı inflamatuvar/immun hücreleri ve tümör mikroçevresinin diğer bileşenlerini içerir(174,181-185). Tümöre özgü adaptif inflamatuvar yanıt sırasında, sitotoksik T lenfositleri (TIL) gibi önemli bileşenler, tümörle ilişkili antijen ve sitokinlerin üretimini indükleyebilir. Bu durum hücre döngüsünün durmasını, farklılaşmayı, apoptozu, anjiyostazı ve tümörisidal makrofaj aktivitesini artırarak antitümör bağışıklığında kritik bir rol oynar(168,181-185). Yapılan bazı çalışmaların sonuçları, tümör bağışıklığı ile sağkalım, nüks ve metastaz sonuçları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir(68-69, 168-174, 181-185).

Preklinik ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, kalıcı inflamasyonun kansere giden yolculukta etkili bir faktör olduğunu göstermektedir(166-174). İnflamasyonun neden olduğu reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin, malign hücre transformasyonunu doğrudan veya dolaylı olarak etkileyerek, genomik instabiliteyi indükleyip hücrelerin artan proliferasyonuna, apoptoz direncine, agresif tümör neovaskülarizasyonuna, tümörle ilişkili bazal membranın invazyonuna ve metastaz oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir(174).

2.5. Histolojik Alt Tipler

Kırktan fazla farklı histolojik alt tip olmasına rağmen, ince barsakta görülen en yaygın dört malign tümör: adenokarsinom(İBA), nöroendokrin tümör(NET), sarkom(genellikle GİST) ve lenfoma'dır(107). Primer ince barsak kanseri insidansı, NET'lerdeki tanı artışlarıyla birlikte artmıştır(107). 1987'de, Ulusal Kanser Kurumu'nun(NCI) Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar(SEER) verilerinde, primer ince barsak malign tümörlerinin en yaygın histolojik alt tipleri %45 ile adenokarsinom, %29 ile NET idi. Lenfoma %16 ve sarkom %10 idi(61). 2000 yılında

NET'ler, Ulusal Kanser Veri Tabanına(NCDB) bildirilen en yaygın ince barsak tümörü olarak adenokarsinomları geride bıraktı(2). ABD güncel verilerine göre, ince barsak primer malign tümör tiplerinin görülme oranları, adenokarsinomlar (%37), nöroendokrin tümörler(NET)(%37), lenfomalar(%17) ve stromal tümörler(GİST) (%8) oranındadır(2).

Belirli histotiplerin belirli anatomik yerleşim yerlerine eğilimi vardır(2, 62, 123). Adenokarsinom duodenumu etkileyen en yaygın malignite iken, NET en sık ileumda yerleşen bir tümördür, sarkomlar ve lenfomalar ise tüm ince barsakta gelişebilirler(2, 123, 124)(Tablo 1).

İnce barsağın başka bir primer malign tümörden metastaz gelişme yeri olması hiç nadir değildir, ancak hematojen yayılım nadirdir. İnce barsağa en sık metastaz yapan kanserler malign melanom, meme kanseri ve akciğer kanserleridir(108).

2.5.1. İnce Barsak Adenokarsinomu(İBA)

Adenokarsinomlar, primer ince barsak kanserlerinin %25 ila 40'ını oluşturur(2, 3, 6, 40, 62, 125, 126). Genellikle 50-70 yaşları arasında ortaya çıkarlar ve erkeklerde sık görülür. Crohn hastalığı, genetik hastalıklar vb predispozan immunsupresif(immunopatik) durumları olan hastalarda, başlangıç yaşı daha erken olma eğilimindedir(65, 68, 127, 128).

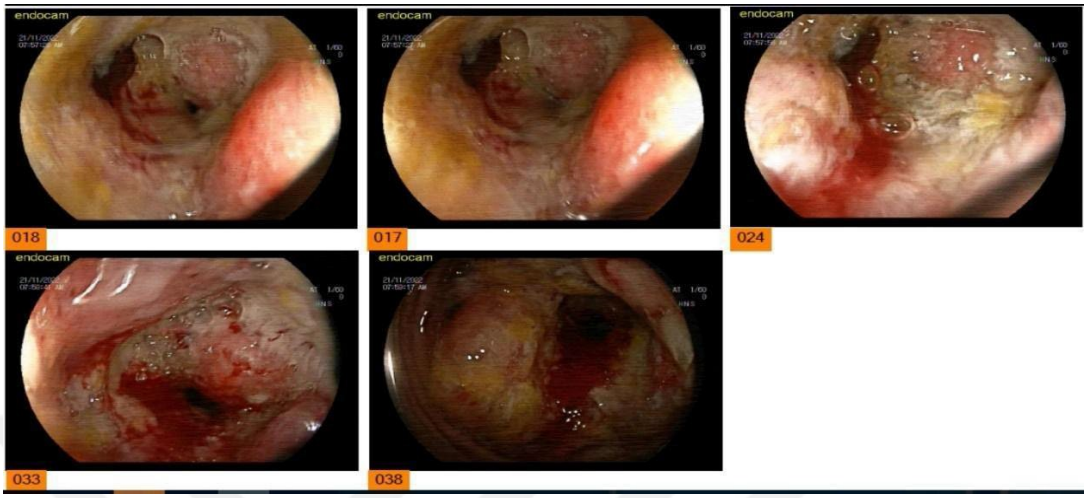
Kolorektal kanseri olan hastalarda ince barsak adenokarsinomu riski daha yüksektir, bu da olası bir ortak etyolojiyi düşündürür(53).

Kalıtsal non-polipozis koli'ye sekonder kolorektal kanser(HNPCC) veya ailesel adenomatöz polipozis(FAP) gibi kalıtsal sendromlar, İBA'ların %10'undan daha azından sorumludur(130, 131).

İBA en sık duodenumda görülmektedir. İki büyük çalışmada, İBA olgularının %65 ve 57'si duodenumda ortaya çıkmıştır(4, 63). Crohn hastalığında ise bu durum değişmektedir: Crohn'u olan İBA'lı hastaların %70'inde, tümörün yerleşim yeri inflamatuvar sürecin de en çok görüldüğü ileumdadır.

İBA'nın kliniği nonspesifiktir ve en sık görülen semptom karın ağrısıdır. Duodenal İBA, obstrüktif bulgular ile ağrı, kusma ve abdominal distansiyon şeklinde kendini gösterebilir iken(Resim 9), distal lezyonları olanlarda şiddetli kolik kramp şeklinde karın ağrısı şikayetleri olabilir. Nonspesifik semptomlar nedeniyle, hastaların

çoğunda tanı sırasında ilerlemiş hastalık(Evre 3-4) vardır. Bu hastaların 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı(yaklaşık %30) ve ortalama sağkalım süresi(20 ay) oldukça düşüktür(4).



Resim 9: Tıkayıcı bir duodenum adenokarsinomu

İnce barsak adenokarsinomu AJCC TNM 8. baskısı kullanılarak evrelendirilir(154)(Tablo 4). Kolorektal kanserlerden farklı olarak, İBA'nın CK-20 pozitif olma olasılığı daha düşük ve CK-7 pozitif olma olasılığı daha yüksektir(115).

Tablo 4: İnce barsak adenokarsinomu, TNM evrelemesi, AJCC/UICC 8. baskı

Primer Tümör(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yoktur
Tis	Yüksek dereceli displazi/ Karsinoma in situ
T1a	Tümör lamina propriaya invaze
T1b	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3*	Tümör muskularis propria boyunca subserozaya invaze ya da serozal penetrasyon olmaksızın peritonealize olmayan perimusküler dokuya(mezenter veya retroperitoneum) yayılır*
T4	Tümör visseral peritonu deler veya doğrudan diğer organları veya yapıları invaze eder
*T3 tümörlerde jejunum ve ileum için peritonsuz perimuskuler doku mezenterin bir kısmıdır; duodenum içinse serozanın olmadığı yer, pankreas ile arasındaki yüzeydir.	
Bölgesel Lenf Nodları(N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur
N1	1-2 bölgesel lenf noduna metastaz

N2	Üç ya da daha fazla lenf noduna metastaz		
Uzak Metastaz(M)			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
Evreleme			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1-2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4	N0	M0
Evre IIIA	Herhangi T	N1	M0
Evre IIIB	Herhangi T	N2	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

Ulusal Kanser Veri Tabanı'ndan(NCDB) elde edilen ince barsak adenokarsinomu içeren geniş bir hasta serisinde, tanı anındaki evre dağılımı aşağıdaki gibidir(132):

- Evre 0- %3
- Evre I- %12
- Evre II- %27
- Evre III- %26
- Evre IV- %32

İBA serilerinde kötü prognoza sahip durumlar: erkek cinsiyet, 55 yaşından büyük olmak, siyahi olmak, Crohn hastalığının eşlik etmesi, T4 tümör, lenf nodu tutulumu olması, uzak metastaz varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, kötü diferansiye tümörlere sahip olmaktır(2, 138). Çıkarılan toplam lenf nodu sayısının artması prognozu belirgin şekilde iyileştirmektedir(155).

2.5.2. Nöroendokrin Tümörler(NET)

İnce barsağın nöroendokrin tümörleri(NET'ler) hücre içi granüllerinde depolanan aminlerin üretimi ile karakterizedir. Bu ürünlerin salgılanması ile klinik sendromlar ortaya çıkabilir. En sık görülen sendrom, aşırı gastrin sekresyonu ile ortaya çıkan duodenum gastrinoma'sıdır('Zollinger-Ellison sendromu'). Gastrinomaların çoğu(%85) pankreasta lokalize olmasına rağmen, yaklaşık %15'i üst duodenumda yer almaktadır.

Bir diğer sendrom ise karsinoid sendromdur. Çoğu NET, sadece karaciğere metastaz yaptıklarında karsinoid sendroma sebep olmaktadır. Duodenal somatostatinomalar da diğer nadir ince barsak NET'lerindendir.

Güncel serilerde, NET'ler primer ince barsak malignitelerinin yaklaşık %40'ını temsil eder(2, 3, 125, 135). En yüksek insidans 60'lı yaşlarda olmak üzere, 20 ila 80 yaş arasındaki hastalarda bildirilmiştir.

"Nöroendokrin tümör" ifadesi iyi diferansiye nöroendokrin neoplazmları ifade etmek için kullanılırken, "nöroendokrin karsinom" ifadesi kötü diferansiye nöroendokrin neoplazmları ifade eder. Gastrointestinal NET'lerin(GİNET) çoğu iyi diferansiyedir(greyd 1 veya 2)(133). Duodenal NET'ler, iyi diferansiye bile olsalar hem tanı anında hem de rezeksiyon sonrasında yüksek oranda metastaz yapma eğilimindedirler(134).

İnce barsakta iyi diferansiye GİNET'ler en sık ileumda görülür. Hastaların %30'unda görülen senkron tümör varlığı, diğer bölgeleri saptamak için tüm ince barsağın dikkatli bir şekilde incelenmesini zorunlu kılar(130).

Yavaş büyümeleri nedeniyle, iyi diferansiye ince barsak GİNET'lerinin çoğu, tanı anında asemptomatiktir ve genelde tesadüfen bulunur. Semptomlar genellikle ya primer veya metastatik tümörlerin kitlesel etkileriyle ilgilidir ya da biyoaktif aminlerin üretiminden kaynaklıdır(karsinoid sendromu gibi). Semptomları birkaç başlık altında toplayacak olursak:

a) En yaygın semptom, genellikle biyoaktif aminler sistemik dolaşıma ulaşana kadar (tipik olarak karaciğer metastazları ortamında) ortaya çıkmayan karsinoid sendromdur. En sık görülen semptomlar sulu ishal ve cilt kızarıklığıdır.

b) Karsinoid sendromu olmayan semptomatik hastalarda karın ağrısı en sık görülen başlangıç semptomudur ve yaklaşık %40 oranında görülür(131).

c) Ağrı çoğunlukla belirsizdir ve spesifik değildir. Aralıklı kabızlık, iyi diferansiye GİNET'lerin %25'inde görülür. Obstrüksiyonun en sık sebebi tümörün mezentere invazyonu ve sekonder desmoplastik yanıtın neden olduğu mezenterik torsiyondur. Yine lümene doğru büyüyen tümör de obstrüksiyona sebep olabilmektedir (136).

d) Ağrı büyük mezenterik lenf nodu metastazı veya mezenterik vasküler invazyondan da kaynaklanabilir.

Karsinoid sendromlu semptomatik hastaların %90'ında bulunan metastatik hastalık, yalnızca invazyonun derinliği ve yeri ile değil, aynı zamanda primer lezyonun boyutuyla da ilişkilidir. Bir cm'den küçük NET'ler için uzak metastaz riski apendiks için %0 ila 2 iken, ince barsak primerleri için %15 ila 18'dir. NET'ler 2 cm'yi geçtiğinde ise, ince barsak primerlerinin %47'si karaciğere metastaz yapmış olacaktır. Akciğerler ve kemik ise daha az etkilenir(137).

NET'ler patolojik incelemelerde, sinaptofizin veya kromogranini saptamak için kullanılan immunohistokimyasal(IHC) boyamalar ile kesin olarak tanımlanırlar(120). NET'ler, adenokarsinomlardan 49 kat daha yavaş mitoz bölünme hızına ve ayrı bir TNM evreleme sistemine sahiptir(121).

İnce barsak NET'lerinin tümör, lenf nodu, metastaz(TNM) sınıflandırması ve evrelemesi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi [AJCC], Uluslararası Kanser Kontrol Birliği [UICC] ve Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği [ENETS] tarafından 2017 yılında, duodenum NET'leri(Tablo 5)(158) ve jejunum-ileum NET'leri(Tablo 6)(159) için ayrı evreleme tabloları içerir.

Tablo 5: Duodenum NET için TNM evrelemesi(AJCC/UICC 8. Baskı)

Primer Tümör(T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T1	Tümör sadece mukozayı ya da submukozayı invaze eder ve ≤1 cm'dir(duodenal tümörler).
T2	Tümör muskularis propriayı tutmuş ya da 1cm'den büyük boyutta
T3	Tümör pankreasa veya peripankreatik yağ dokusuna invaze
T4	Tümör serozaya invaze veya diğer organlara atake
*Multipl senkron tümörler için T1-4(m) kullanılır. m= tümör sayısı. Farklı T değerine sahip tümörler için en yüksek olanı kullanmak gerekir.	
Bölgesel Lenf Nodları(N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı vardır
Uzak Metastaz(M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Karaciğerde sınırlı metastaz

M1b	En az bir ekstrahepatik bölgede metastaz(örneğin, akciğer, yumurtalık, bölgesel olmayan lenf düğümü, periton, kemik)		
M1c	Hem hepatik hem de ekstrahepatik metastazlar		
Evreleme			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2-3	N0	M0
Evre III	T4	N0	M0
	Herhangi	N1	M0
Evre IV	Herhangi	Herhangi	M1

Tablo 6: Jejunum ve ileum NET için TNM evrelemesi(AJCC/UICC 8. Baskı)

Primer Tümör(T)			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Primer tümör bulgusu yoktur		
T1*	Tümör lamina propriaya veya submukozayı invaze eder ve 1cm veya daha küçük boyuttadır.		
T2*	Tümör muskularis propriaya invaze ya da 1cm'den büyük boyutta		
T3*	Tümör subserozaya invaze		
T4*	Tümör serozaya invaze veya diğer organlara atake		
*Multipl senkron tümörler için T1-4(m) kullanılır. m= tümör sayısı. Farklı T değerine sahip tümörler için en yüksek olanı kullanmak gerekir.			
Bölgesel Lenf Nodları(N)			
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur		
N1	12 bölgesel lenf nodundan az metastaz		
N2	12 veya daha fazla lenf noduna metastaz ve/veya büyük mezenterik kitle(>2 cm)		
Uzak Metastaz(M)			
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
M1a	Karaciğerde sınırlı metastaz		
M1b	En az bir ekstrahepatik bölgede metastaz(örneğin, akciğer, yumurtalık, bölgesel olmayan lenf düğümü, periton, kemik)		
M1c	Hem hepatik hem de ekstrahepatik metastazlar		
Evreleme			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2-3	N0	M0
Evre III	T4	N0	M0

	Herhangi	N1-2	M0
Evre IV	Tx veya T1-4	Nx, N0, N1, N2	M1

Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) "SEER" programından elde edilen, 1988 ile 2009 yılları arasında teşhis edilen ince barsak NET'leri olan 6792 hastadan oluşan 2010 AJCC/UICC evrelemesine göre sınıflandırılmış on yıllık hastalığa özgü genel sağkalım oranları şu şekildedir(160):

- Evre I– %95
- Evre IIA– %95
- Evre IIB– %77
- Evre IIIA– %68
- Evre IIIB– %77
- Evre IV– %42

Tümör diferansiasyonu ve greydi: Sindirim sisteminin nöroendokrin neoplazmları için Dünya Sağlık Örgütü(WHO) sınıflandırma sistemi, bu tümörleri iki ana kategoriye ayırdı(161):

- İyi diferansiye NET: Orijinal dokuya benzer düşük greyd'li neoplazmlar.
- Kötü(az) diferansiye NET: Yüksek greyd'li neoplazmlar.

Bir çalışmada, düşük, orta veya yüksek greyd histolojik farklılaşmanın metastatik gastrointestinal NET'leri için beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %87, %38 ve %0 idi(162).

Karsinoid Sendrom

İyi diferansiye GİNET'lerin serotonin ve diğer biyoaktif aminleri salgılama yeteneği mevcuttur. Karsinoid sendromlu hastaların çoğunda karaciğer metastazı mevcuttur. İnce barsak primer NET'leri olan hastalar arasında, lokalize, bölgesel ve uzak hastalığı olan hastalarda tanı anında karsinoid sendrom oranları, sırasıyla, 817 hastada 155(%19), 670 hastada 248(%37) ve 436 hastada 242'dir(%56) (138).

Karsinoid sendromla ilişkili en yaygın semptomlar sulu ishal ve kızarıklıktır. Kızarıklık genellikle dramatiktir ve vücudun üst kısmında ve kollarda yoğun morumsu bir renk olarak kendini gösterir; alkol, peynir, çikolata, kırmızı şarap tüketimi veya

egzersiz yapma ile semptomların ortaya çıkışı hızlanabilir. Tekrarlanan ataklar telenjiektazi gelişimine ve kalıcı cilt rengi değişikliğine yol açabilir.

Karsinoid sendromdan şüpheleniliyorsa, 24 saatlik 5-Hidroksi İndol Asetik Asit (5-HIAA) idrar atılımının ölçülmesi yararlı olabilir. Serum kromogranin-A ve serum 5-hidroksitriptamin de potansiyel bir nöroendokrin tümörün araştırılmasında yararlıdır. Ga-68 ile işaretlenmiş somatostatin analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC vb.) ile yapılan somatostatin pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) görüntülemesi karsinoid tümörlerin saptanmasını kolaylaştırabilir.

2.5.3. İnce Barsak Lenfoması

Primer sindirim sistemi lenfoması, lenfomanın en yaygın ekstranodal şeklidir; mide ve ince barsak ise en sık görülen yerlerdir. Gastrointestinal lenfomalarının %68-75'i midede bulunur ve bunu ince barsak lenfomaları(%30) takip eder(109-12). Gİ lenfomalar için çok merkezli 371 hastanın yer aldığı bir çalışmada(Almanya), mide %75 ile en çok görülen lokalizasyon iken, ince barsak %9, ileoçekal bölge %7 oranında saptanmıştır(109). Orta Doğu'da ise durum biraz farklıdır ve Gİ lenfomalarının %75'i ince barsaktan kaynaklanır ve Akdeniz lenfoması olarak da adlandırılır. İnce barsak lenfoması, ince barsağın primer kanserleri içerisinde %10-20 oran ile üçüncü en sık görülen kanserdir.

Lenfomalar, submukozadaki lenfoid kümelerinden kaynaklanır. Bu kümelerin en çok bulunduğu yer olan ileum, hastalığın da en sık görüldüğü yerdir. İnce barsakta karşılaşılan en yaygın gastrointestinal lenfoma türleri üç ana grupta toplanır(116):

a) İmmunoproliferatif ince barsak hastalığı(İPSİD) tip lenfoma, ekstranodal marjinal bölge B hücreli lenfoma varyantıdır(mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması, MALT olarak da bilinir). Primer ince barsak lenfomalarının %75'ini oluşturur(164). Düşük sosyoekonomik durum, zayıf sanitasyon, yüksek oranda endemik parazit maruziyeti, infantil enfeksiyöz enteriti, Campylobacter enfeksiyonu ve genetik, predispozan faktörler arasında yer almaktadır.
b) İPSİD olmayan lenfomalar(diffüz büyük B hücreli lenfoma, Mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma, foliküler lenfoma),

c) Barsak T hücreli lenfoması olarak da adlandırılan enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma, batı Avrupa'da görülen çölyak hastalığı ile ilişkili nadir ince barsak lenfoma türüdür.

MALT tipi tümörler en sık midede ortaya çıkarken, Mantle hücreli lenfoma ise en sık kolon ve ince barsakta görülmektedir. Daha az yaygın olan T hücreli lenfomalar çoğunlukla jejunaldir. Hodgkin lenfomanın primer veya sekonder gastrointestinal tutulumu son derece nadirdir(144).

Gİ lenfomalar için predispozan faktörlerin bazıları şunlardır: otoimmun hastalıklar, immun yetmezlik sendromları(örneğin AIDS), uzun süreli immunsupresif tedavi(örneğin transplantasyon sonrası), Crohn hastalığı, radyasyon tedavisi, nodüler lenfoid hiperplazi.

Çoğu hasta karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı ile başvurur. Perforasyon riski, gastrointestinal sistem tutulumunun yerine bağlıdır ve hastaların %9'unda görülür(109). Sarkomlar gibi lenfomalar da karakteristik olarak hacimli tümörlerdir. Hastaların yaklaşık %70'inin başvuru anında tümör çapı 5 cm'den büyüktür(16). İPSİD ile ilişkili lenfomalarda karın ağrısı, kronik ishal, malabsorbsiyon, şiddetli kilo kaybı semptomları ön planda iken, İPSİD ile ilişkili olmayan lenfomalarda karın ağrısı, ele gelen kitle, kanama, barsak obstrüksiyonu ve barsak perforasyonu, tanı anında ön planda gözükmektedir(16).

Primer ince barsak lenfoması tanısı konulabilmesi için aşağıdaki parametrelerin sağlanmış olması gerekir(122):

- Periferik veya mediastinal lenfadenopati olmamalı,
- Normal lökosit sayısı olmalı ve periferik kan yaymasında diferansiye lökosit görünümü olmalı,
- Tümör tutulumu ağırlıklı olarak Gİ sistemde olmalı,
- Karaciğer veya dalak tutulumu olmamalı(109-112).

Evreleme amaçlı hastalara pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografi(PET/BT) öncelikli tercih olmakla birlikte, PET/BT'ye ulaşılamayan merkezlerde kontrastlı toraks ve abdominopelvik BT yapılmalıdır. Kemik iliği biyopsisinin PET/BT incelemesi yapılmış hastalarda yapılmasına gerek yoktur(129). Evrelemede lenf düğümlerinin dağılımı dikkate alınmalıdır. Evreleme için Ann Arbor ve Lugano evreleme sistemleri vardır. Ann Arbor evrelemesi, tümör invazyonunun

derinliğini dikkate almaz. Lugano evreleme sistemi, Ann Arbor sisteminin modifiye edilmiş halidir, hem invazyon derinliğini hem de hastalığın yayılımını hesaba katar ve gastrointestinal lenfomalar için en yaygın kullanılan evreleme sistemidir(117).

Tablo 7: Ann Arbor evreleme sistemi

Evre I	Hastalık tek bir bölgeyle sınırlıdır
Evre II	Diyaframın bir tarafında tutulum var
Evre II 1E	Bölgesel lenf nodu tutulumu var
Evre II 2E	Uzak lenf nodu tutulumu var
Evre III	Diyaframın her iki tarafında da organ tutulumu var
Evre IV	Uzak ekstralenfatik organ(karaciğer, dalak, kemik iliği) difüz tutulumu mevcut(Lenf nodu tutulumu eşlik edebilir ya da etmez)

Tablo 8: Gözden Geçirilmiş Ann Arbor Evrelendirme(Lugano Sınıflaması)

Evre	**Tutulum**	**Extranodal(E) tutulum**
Erken Evre		
I	Tek lenf bezi veya komşu lenf bezi grubunun tutulumu (örneğin, servikal, aksiller, inguinal, mediastinal) veya dalak, timus veya Waldeyer halkası gibi)	Nodal tutulum olmadan tek ekstranodal lezyon
II	Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla tutulu lenf nodu grubu	Evre I veya II nodal yayılımlı sınırlı ekstranodal tutulum
II Bulky*	Evre II hastalık (Kitlesel form)	Uygulanmaz
İleri Evre		
III	Diyaframın her iki tarafında nodal tutulum veya dalak tutulumu ile beraber diyafram üstü nodal tutulum	Uygulanmaz
IV	Komşu olmayan ekstra lenfatik tutulum	Uygulanmaz

**** Tüm olgular, B semptomu yokluğunu(A) veya varlığını(B) gösterecek şekilde alt sınıflara ayrılmıştır.***

Lugano sınıflaması için PET-BT tercih edilir. Bu sınıflamada Ann-Arbor evreleme sisteminden farklı olarak tonsiller, waldeyer halkası ve dalak nodal bölge olarak kabul edilir.

Evre II kitlevi hastalık diyebilmemiz için kitlenin çapının 10 cm'in üzerinde olması gerekmektedir. Mediastinal kitleler ise akciğer grafisinde transvers çapı transtorasik çapın 1/3'ünü aşması halinde Evre II kitlevi adını almaktadır. Karaciğerde ya da dalakta lezyon mevcut olması, kitlevi hastalık tanımlamasına dahil değildir.

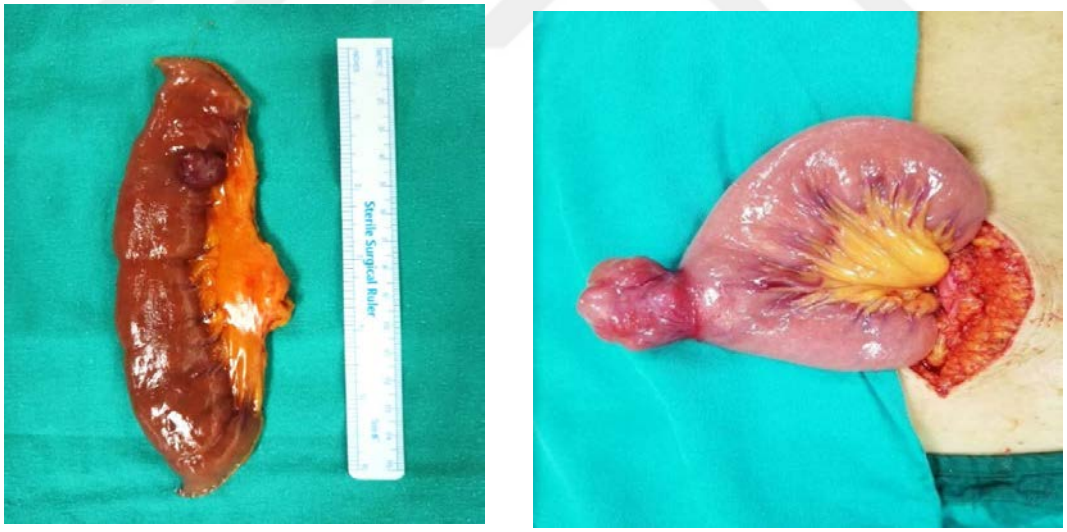
İnce barsak lenfoması için kötü prognoz kriterleri: erkek cinsiyet, 75 yaşından büyük olmak, siyahi, Asyalı ya da Hispanik olmaktır(2).

2.5.4. Gastrointestinal Stromal Tümörler(GİST)

Malign mezenkimal tümörler(sarkomlar) ince barsak kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur(3, 6, 62, 135, 145). En sık jejunum, ileum ve Meckel divertikülünde görülürler(146). İnsidans her iki cinsiyette de eşittir ve altıncı dekatta pik yapar.

İnce barsak sarkomunun en yaygın tipi, olguların %83 ila 86'sını oluşturan gastrointestinal stromal tümörlerdir(GİST).

GİST'ler barsağın Cajal hücrelerinden kaynaklanır ve %80'den fazlası, c-kit (CD117) mutasyonu içermektedir. Bu tümörlerin çok az bir kısmında TGF-alfa mutasyonu mevcuttur (118).



Resim 10: İnce Barsak GİST

GİST'ler de dahil olmak üzere ince barsak sarkomlarının en sık görülen semptomları arasında ağrı, kilo kaybı, kanama, perforasyon veya ele gelen bir kitle yer alır(147). Ekstraluminal olarak genişleme eğiliminde olduklarından obstrüksiyon nadirdir ve tipik olarak geç ortaya çıkan bir semptomdur.

GİST'lerin prognozu, tümör boyutu ve mitotik aktivite ile ilişkilidir(119). İki cm'den büyük tümörler daha yüksek metastaz ve nüks ile ilişkilidir. Elli büyük

büyütmede 5 veya daha fazla mitotik bölünme kötü prognoz ile ilişkili iken, 50 büyük büyütmede 10'dan daha fazla mitoz varlığı tümör boyutundan bağımsız olarak yüksek nüks ve metastatik risk teşkil eder(119).

GİST evrelemesi, AJCC/UICC evreleme sistemiyle yapılır(Tablo 9)(149).

Tablo 9: İnce Barsak GİST için TNM evrelemesi(AJCC/UICC 8. Baskı)

Primer Tümör(T)				
Tx	Primer tümör değerlendirilemez			
T0	Primer tümör kanıtı yok			
T1	Tümör 2 cm veya daha az			
T2	Tümör 2 cm'den büyük ama 5 cm'den büyük değil			
T3	Tümör 5 cm'den büyük ama 10 cm'den büyük değil			
T4	En büyük boyutta 10 cm'den büyük tümör			
Lenf Nodları(N)				
N0	Bölgesel lenf düğümü metastazı yok veya Bilinmeyen lenf düğümü durumu			
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var			
Metastaz(M)				
M0	Uzak metastaz yok			
M1	Uzak metastaz var			
Mitotik Oran				
Düşük	5 mm^2 başına beş veya daha az mitoz			
Yüksek	5 mm^2 başına beşten fazla mitoz			
Evreleme				
	T	**N**	**Metastaz**	**Mitotik aktivite**
Evre I	T1-2	N0	M0	Düşük
Evre II	T3	N0	M0	Düşük
Evre IIIA	T4	N0	M0	Düşük
	T1	N0	M0	Yüksek
Evre IIIB	T2-4	N0	M0	Yüksek
Evre IV	Herhangi	N1	M0	Herhangi
	Herhangi	Herhangi	M1	Herhangi

GİST için kötü prognoz kriterleri: erkek cinsiyet, 55 yaşından büyük olmak, 7.5 cm'den büyük tümör varlığı, lenf nodu tutulumu, uzak metastaz varlığı, kötü diferansiye tümörler, cerrahi sınır pozitifliği, tümör lokalizasyonu(Jejunal ve ileal tümörler gastrik, duodenal veya rektal GİST'lere kıyasla daha kötü prognozludur)(2, 84-86).

2.5.5. Diğer Mezenkimal Tümörler

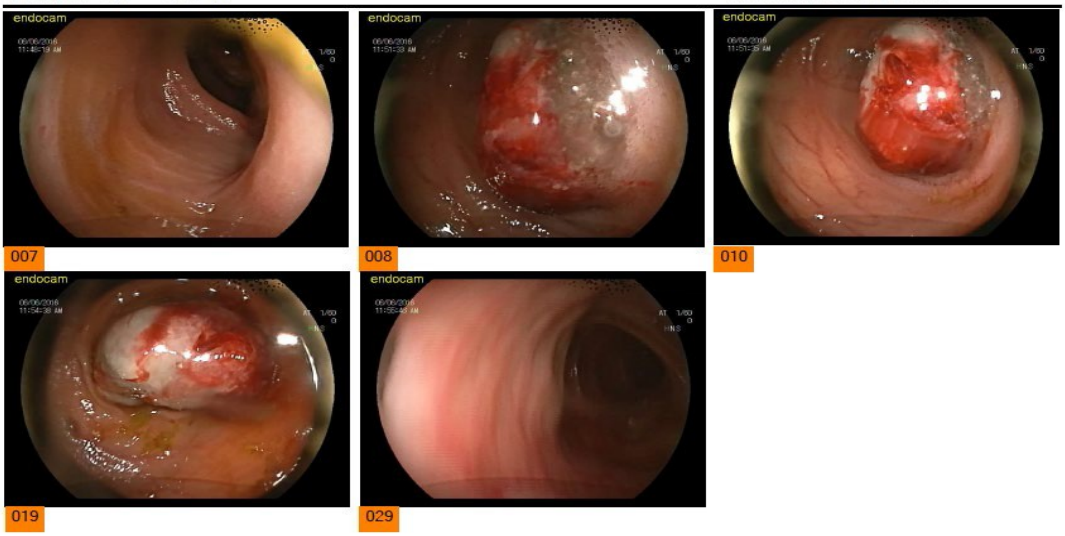
Dört ana histolojik alt tip dışında ince barsakta leiyomyosarkom, desmoid tümör, schwannomlar, inflamatuvar ve miyofibroblastik tümörler nadir de olsa görülebilmektedir.

2.5.6. Metastatik Tümörler

İnce barsağın sekonder malign tümörleri, primer ince barsak kanserinden daha yaygındır. İnce barsağın ekstralüminal tutulumu özellikle yaygın peritoneal karsinomatozis durumunda yaygındır. Barsak serozasından lümene doğru invazyon, özellikle over, kolon ve mide kanseri gibi periton tutma eğilimi olan tümörlerde meydana gelebilir.

Barsaklara hematojen yayılım nadir de olsa mümkündür. İnce barsağa hematojen yolla metastaz geliştiren en yaygın tümörler malign melanom, akciğer, meme, serviks ve kolon kanserleridir(148-150). İnce barsak, metastatik malign melanomlu hastaların gastrointestinal metastazlarında en yaygın bölgedir(151, 152)(Resim 6)(Resim 11).

Resim 11: Malign melanomun ince barsak metastazı olan hastada çift balon enteroskopi görüntüsü



İnce barsağın metastatik hastalığında tedavi primer tümörün tedavisine dayanır. İzole ince barsak metastazı olanlarda kanama, obstrüksiyon gibi akut batın bulguları olması halinde segmenter rezeksiyon yapılabilinir.

2.6. Tedavi

İnce bağırsak kanseri cerrahisi, tümör tipine göre farklılık gösterse de R0 rezeksiyon durumu bağımsız bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir(2, 71, 132, 155). Adenokarsinomlar ve nöroendokrin tümörler, radikal lenfadenektomi (ve gerekirse multivisseral rezeksiyon) ile R0 rezeksiyon şeklinde tedavi edilmelidir(70). GİST'li hastalara 2-3 cm'lik güvenli rezeksiyon sınırları ile en blok rezeksiyon yapılmalıdır ve lenfadenektomi gerekli değildir(70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada 01.01.2003-30.05.2022 tarihleri arasında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde ince barsağın primer kanseri tanısı alıp tetkik, tedavi ve izlemi yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tüm verileri retrospektif analiz edildi. Hastaların tetkikleri, tedavi planlamaları ve izlemlerinde analiz edilecek ilgili parametreleri hastane arşiv dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden elde edildi.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

a) İnce barsağın primer malign tümörleri nedeniyle tetkik edilmiş, cerrahi yapılmış veya izlem kararı alınmış hastalar
b) 18 yaş üstü hastalar

3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

a) İnce barsağa metastaz yapmış olan sekonder ince barsak tümörleri
b) Benign ince barsak tümörleri
c) Periampüller duodenal tümörler
d) Takip dışı kalan hastalar(%5'den az)

3.2. Değişkenlerin Seçimi

İnce barsağın primer malign tümörü nedeniyle takip edilen hastaların, demografik bilgileri, preoperatif değerlendirmeleri, klinik evrelendirmeleri, cerrahi

tedavileri, preoperatif ve postoperatif KT ve RT tedavi durumları, postoperatif morbidite ve mortalite ve patolojik verileri değerlendirildi. Bağımsız değişkenler Tablo 10, bağımlı değişkenler Tablo 11'da belirtilmiştir. Her hasta için veriler analiz edilmek üzere IBM SPSS statistics 23.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) paket programına aktarıldı.

Tablo 10: Bağımsız değişkenler

Demografik	**İntraoperatif**
● Yaş ● Cinsiyet	● Rezeksiyon uzunluğu ● Multifokalite ● Perforasyon durumu ● Stoma durumu ● Ek bulgu
Anamnez ve Fizik Muayene	**Patoloji**
● Boy(cm) ● Vücut ağırlığı(kg) ● Vücut Kitle İndeksi(VKİ) ● Ko-morbidite ● Ko-morbidite sayısı ● ASA skoru ● Sigara kullanımı ● Geçirilmiş cerrahi öyküsü ● Malignite öyküsü ● Semptomları ve tipi	● Patolojik tanı ● Tümörün evresi ● Tümörün greydi ● Tümör boyutları ● Lenfatik invazyon varlığı ● Perinöral invazyon varlığı ● Cerrahi sınır durumu
Preoperatif	**Postoperatif**
● Tanı aracı(BT, USG, Endoskopi, Çift Balon, EUS, PET/BT) ● Preop tedavi durumu ve tipi ● Preop laboratuar (Hemoglobin, Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Monosit, Trombosit, CRP, Albumin) ● Preop tümör belirteçleri (CEA, CA19-9, CA125) ● Tümör yerleşim yeri ● Tanı anında metastaz varlığı ve yeri ● Senkron tümor varlığı ve varsa yeri	● Postoperatif komplikasyon durumu ● Clavien-Dindo Sınıflaması ● Postoperatif morbidite ● Erken reoperasyon varlığı ● Hastanede yatış süresi ● Postoperatif tedavi durumu ve tipi ● Geç dönem komplikasyon durumu ve tipi ● Nüks durumu ve yeri ● Mortalite

BT: *Bilgisayarlı tomografi,* ***USG****: Ultrasonografi,* ***EUS****: Endoskopik ultrason,* ***PET/BT:*** *Pozitron emisyon tomografisi,* ***HGB:*** *Hemoglobin,* ***PLT****: Platelet,* ***CRP:*** *C-reaktif protein,* ***CEA:*** *Karsinoembriyonik antijen,* ***CA19-9****: Karbohidrat antijen 19-9,* ***CA 125****: Karbohidrat antijen 125*

Tablo 11: Bağımlı Değişkenler

- Mortalite durumu
- Sağkalım süresi
- Nüks durumu

3.3. İstatiksel analiz

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, ortanca, standart sapma) ile univaryant ve multivaryant analizler ile sağkalım analizleri yapıldı.

3.3.1. Univaryant analiz

Ölçümle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uygunluk durumuna göre, tek değişkenli analizler için Student t-testi ya da Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Sayımla belirtilen ve/veya kategorik veri analizinde "Ki-kare" testi ya da "Fisher Exact testi" kullanıldı. Bu sonuçlara göre $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

3.3.2. Multivaryant analiz

Univaryant analizde anlamlı bulunan veriler ile çok değişkenli analiz için farklı kombinasyonlarda modeller oluşturuldu. Oluşturulan modeller "Lojistik Regresyon Testi"nde analiz edildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Sağkalım analizinde "Kaplan-Meier" yöntemi ve grupların karşılaştırılmasında "Log-rank" testi kullanıldı. Sağkalımın çoklu analizi için "Cox regresyon" modelleri oluşturuldu ve anlamlılık düzeyi %95'lik güven aralığında, $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3.4. Yazılım

İstatistiksel analiz için veriler, IBM SPSS statistics 23.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) paket programında değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Epidemiyolojik Özellikler Ve Univaryant Analiz Sonuçları

İnce barsağın primer malign tümörü bulunan 106 hastanın arşiv verileri analiz edildi. Hastaların ortalama yaşı 58.68(18-85) idi. Ortalama VKİ 26.6 idi. Ortalama hastane yatış süresi 17.57 gün idi. Hastaların %63.20'si(n=67) erkek, %36.80'i(n=39)

kadındı(p=0.629). Medyan yaş 61 idi(p<0.001). Hastaların %48.90'ı sigara, %25'i alkol kullanmakta idi. Hastaların %46.5'inde(n=47) geçirilmiş cerrahi vardı. Hastaların %16.50'sinde semptom yoktu, %15.50'sinde bulantı, kusma kabızlık gibi obstrüktif bulgular mevcut idi, %26.20'sinin başvuru şikayeti kanama idi, %9.70'inde ele gelen sert şişlik veya hızlı kilo verme gibi malign hastalık bulguları mevcut idi, %5.80'inde sadece ishal şikayeti mevcut idi, %26.20'sinde ise karın ağrısı, dispeptik yakınmalar gibi non-spesifik bulguları mevcut idi(Tablo 13, p=0.005). Bu kohortta komorbidite oranı %72.40 idi(p=0.002). Hastaların %36.50'si(n=38) ASA III-IV skor düzeyindeydi(p=0.01). Hastaların %3.8'i(n=4) neo-adjuvan kemoterapi aldı. Hastaların %31.70'i(n=32) acil şartlarda operasyona alındı(p=0.029). Sekiz hastada(%7.90) perforasyon mevcuttu. Verisine ulaşılabilen hastalarda multifokal tümör varlığı %8(n=8) oranında idi. Tam rezeksiyon(R0) oranı %71 idi(p<0.001). Yedi hastaya stoma açıldı(%6.90). Hastaların %36.90'ında(n=38) komplikasyon gelişti(p<0.001). Clavien-Dindo(C-D) III-IV majör komplikasyon oranı %18.40 idi(p<0.001). Postoperatif bir ay içerisinde 4 hasta(%3.90) kaybedildi (C-D V). Erken reoperasyona alınan hasta sayısı 11(%10.90) idi. Tümör yerleşimleri duodenum(non-ampuller) 34(%32.1), jejunum 30(%28.30) ve ileum 42(%39.60) idi. Tümörün yerleşim yeri istatistiksel olarak anlamlı değildi(p=0.079). Adenokarsinom tanısı alan 29 hasta(%27.40) vardı. Kırk dokuz hasta(%46.20) sarkom, 15 hasta(%14.20) NET, 10 hasta(%9.40) lenfoma, 3 hasta(%2.80) diğer histolojik alt tiplere (1 hasta mikst adeno-nöroendokrin karsinom, 1 hasta skuamo-selüler karsinom ve 1 hasta medüller karsinom) sahip olarak değerlendirildi(Grafik 3). Sarkomların tümü gastrointestinal stromal tümör idi. Adenokanser histotipine sahip olmanın genel sağkalım üzerine negatif etkisi mevcuttu(p=0.002). Çoğu hasta(%41) başvuru anında evre IV hastalık idi. Hastaların %28'i Evre 1, %10'u Evre 2 ve %21'i Evre 3 idi(p=0.007). Hastaların çoğunda (%50.50) iyi diferansiye (greyd 1/düşük greyd) tümörleri mevcuttu. %28.60'ı greyd 2(orta diferansiye), %18.70'i greyd 3(kötü diferansiye/high greyd), %2.20'si andiferansiye hasta idi(p=0.001). Elli beş hastaya (%56.10) adjuvan kemoterapi verildi.

Sonucuna ulaşılabilen(n=40) hastaların %20'sinde(n=8) CEA değeri yüksek idi(p=0.005); yine bu hastalarda CA 19-9 değeri yüksek olan hastaların oranı %20(n=8) ve CA125 değeri yüksek olan hastaların oranı %20(n=8) idi. mGPS skoru

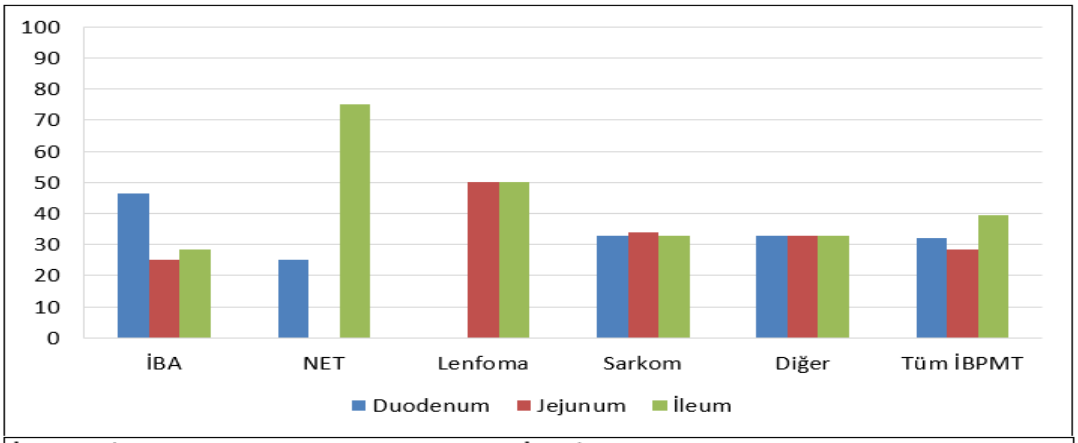
0 olanların sayısı 51(%54.80), 1 olanların sayısı 18(%19.40), 2 olanların sayısı 24(%25.80) idi(p=0.001). Lenfosit/monosit oranı 1.56 (Huffman BM) ve üzeri olanların sayısı 79(%79.80), 1.56'nın altında olanların sayısı 20(%20.20) idi (p=0.430). Hastaların %28.10'unda(n=27) lokal ve uzak nüks saptandı(p=0.004).

Medyan takip süresi 18(1-140) aydı, medyan genel sağkalım süresi 109 (78-139) aydı (Tablo 15). Bir yıllık sağkalım oranı **%78**, 3 yıllık sağkalım oranı **%62**, 5 yıllık sağ kalım oranı **%57** idi.

Tablo 12: Postoperatif morbidite gelişen tüm İBPMT'li hastaların sonuçları (n=33)

• Kanama (n=3) (%9.10) • Evisserasyon (n=5) (%15.15) • Enterokütan fistül (n=2) (%6.06) • Pnömoni (n=5) (%15.15) • Plevral Effüzyon (n=1) (%3.03) • Yüzeyel yara yeri enfeksiyonu (n=8) (%24.24) • Derin yara yeri enfeksiyonu (n=1) (%3.03)	• Pankreatik kaçak (n=1) (%3.03) • Anastomoz kaçağı (n=1) (%3.03) • Perforasyon (n=1) (%3.03) • Femoral emboli (n=1) (%3.03) • Akut böbrek yetmezliği (n=1) (%3.03) • Kısa barsak sendromu (n=1) (%3.03) • Diğer laboratuar ve elektrolit bozuklukları (n=2) (%6.06)

Grafik 3: İBPMT Histolojik Alt Tipleri ve Lokalizasyonları(%)



***İBMBT**: İnce Barsağın Primer Malign Tümörü, **İBA**:İnce Barsak Adenokanseri, **NET**: Nöroendokrin Tümörü*

Tablo 13: İBPMT Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri ve Ki-Kare Analiz Sonuçları

Parametre	**Tüm Hastalar n (%)**	**Yaşayan n (%)**	**Mortalite n (%)**	**p Değeri**	**Parametre**	**Tüm Hastalar n (%)**	**Yaşayan n (%)**	**Mortalite n (%)**	**p Değeri**
Cinsiyet					**R0**				
Erkek	67 (63.20)	41 (61.20)	26 (38.80)	0.629*	Var	71 (71)	51 (71.80)	20 (28.20)	**<0.001***
Kadın	39 (36.80)	22 (56.40)	17 (43.60)		Yok	29 (29)	9 (31.0)	20 (69)	
Yaş					**Perforasyon**				
Ortanca	61	54	70	**<0.001**ᔕ	Var	8 (7.90)	2 (25)	6 (75)	0.059ᔕ
Ortalama	58.68	53.51	66.26		Yok	93 (92.10)	58 (62.40)	35 (37.60)	
Sigara kullanımı					**Stoma durumu**				
Var	44 (48.90)	25 (56.80)	19 (43.20)	0.857*	Var	7 (6.90)	3 (42.90)	4 (57.10)	0.437ᔕ
Yok	46 (51.10)	27 (58.70)	19 (41.30)		Yok	94 (93.10)	57 (60.60)	37 (39.40)	
Ko-morbidite durumu					**Komplikasyon durumu**				
Var	76 (72.40)	38 (50)	38 (50)	**0.002***	Var	38 (36.90)	12 (31.60)	26 (68.40)	**<0.001***
Yok	29 (27.60)	24 (82.80)	5 (17.20)		Yok	65 (63.10)	53 (81.50)	12 (18.50)	
ASA skoru					**C-D sınıflaması**				
1	34 (32.70)	26 (76.50)	8 (23.50)		C-D yok	65 (63.10)	47 (72.30)	11 (27.70)	
2	27 (26.00)	18 (66.70)	9 (33.30)		C-D I-II	15 (14.60)	6 (40)	9 (60)	**<0.001***
3	31 (29.80)	13 (41.90)	18 (58.10)	**0.01**ᔕ	C-D III-IV	19 (18.40)	6 (31.60)	13 (68.40)	
4	7 (6.70)	3 (42.80)	4 (57.20)		C-D V	4 (3.90)	0 (0)	4 (100)	
5	4 (3.80)	0 (0)	4 (100)						
NAKT durumu					**Erken Reoperasyon**				
Var	4 (3.80)	3 (75)	1 (25)	0.645ᔕ	Var	11 (10.90)	4 (36.40)	7 (63.60)	0.193ᔕ
Yok	102 (96.20)	60 (58.80)	42 (41.20)		Yok	90 (89.10)	55 (61.10)	35 (38.90)	
Operasyon tipi					**Geç dönem komplikasyon**				
Acil	32 (31.70)	14 (43.80)	18 (56.30)	**0.029***	Var	21 (20.80)	9 (42.90)	12 (57.10)	0.083*
Elektif	69 (68.30)	46 (66.70)	23 (33.30)		Yok	80 (79.20)	51 (63.70)	29 (36.30)	

*: Ki kare testi, ᔕ: Fisher Exact testi, β: Mann-Whitney *U* testi

ASA skoru: *'American Society of Anesthesiologists' sınıflandırması,* ***NAKT****: Neoadjuvan kemoterapi,* ***R0****: Tam rezeksiyon,* ***C-D sınıflaması****: Clavien-Dindo sınıflaması*

Parametre	Tüm Hastalar n (%)	Yaşayan n (%)	Mortalite n (%)	p Değeri	Parametre	Tüm Hastalar n (%)	Yaşayan n (%)	Mortalite n (%)	p Değeri
Multifokalite					**Tümör Yerleşimi**				
Var	8 (8)	3 (37.50)	5 (62.50)	0.261ᔑ	Duodenum	34 (32.10)	24 (70.60)	10 (29.40)	
Yok	92 (92)	57 (62)	35 (38)		Jejunum	30 (28.30)	13 (43.30)	17 (56.70)	0.079*
					İleum	42 (39.60)	26 (61.90)	16 (38.10)	
Histolojik Tanı					**Tanı anında metastaz durumu**				
Sarkom	49 (46.20)	35 (71.40)	14 (28.60)		Var	39 (37.10)	15 (38.50)	24 (61.50)	
NET	15 (14.20)	12 (80)	3 (20)		Yok	66 (62.90)	47 (71.20)	19 (28.80)	**0.001***
Adenokanser	29 (27.40)	12 (41.40)	17 (58.60)						
Lenfoma	10 (9.40)	4 (40)	6 (60)						
Diğer	3 (2.80)	0 (0)	3 (100)						
Tanı grubu					**Lenfovasküler invazyon durumu**				
Adenokanser	29 (27.40)	12 (41.40)	17 (58.60)	**0.020***	Var	23 (67.60)	12 (52.20)	11 (47.80)	0.715ᔑ
Diğer	77 (72.60)	51 (66.20)	26 (33.80)		Yok	11 (32.40)	7 (63.60)	4 (36.40)	
Tanı grubu					**Perinöral invazyon durumu**				
Adenokanser	29 (27.40)	12 (41.40)	17 (58.60)	**0.032***	Var	10 (35.70)	7 (70)	3 (30)	0.254ᔑ
Sarkom	49 (46.20)	35 (71.40)	14 (28.60)		Yok	18 (64.30)	8 (44.40)	10 (55.60)	
Diğer	28 (26.40)	16 (57.10)	12 (42.90)						
Stage					**Senkron/metakron Tümör durumu**				
Evre 1	28 (28)	22 (78.60)	6 (21.40)	**0.007***	Yok	87 (82.90)	53 (60.90)	34 (39.10)	0.391*
Evre 2	10 (10)	7 (70)	3 (30)		Var	18 (17.10)	9 (50)	9 (50)	
Evre 3	21 (21)	14 (66.70)	7 (33.30)						
Evre 4	41 (41)	16 (39)	25 (61)						
Greyd					**Senkron/Metakron Tümör yeri**				
Greyd 1	46 (50.50)	37 (80.40)	9 (19.60)		Akciğer	5 (27.80)	0 (0)	5 (100)	
Greyd 2	26 (28.60)	11 (42.30)	15 (57.70)	**0.001***	GİS	6 (33.30)	5 (83.30)	1 (16.70)	
Greyd 3	17 (18.70)	8 (47.10)	9 (52.90)		Diğer	7 (38.90)	4 (57.10)	3 (42.90)	
Andiferansiye	2 (2.20)	0 (0)	2 (100)						

*: Ki kare testi, ᔑ: Fisher Exact testi, β: Mann-Whitney *U* testi

Stage: *Evre,* ***NET****: Nöroendokrin tümör,* ***Greyd 1****: İyi diferansiye/Düşük greyd,* ***Greyd 2****: Orta Diferansiye,* ***Greyd 3****: Kötü Diferansiye/Yüksek Greyd,* ***GİS****: Gastrointestinal sistem*

Parametre	Tüm Hastalar n (%)	Yaşayan n (%)	Mortalite n (%)	p Değeri	Parametre	Tüm Hastalar n (%)	Yaşayan n (%)	Mortalite n (%)	p Değeri
Greyd					**Adjuvan tedavi**				
Greyd 1+2	72 (79.10)	48 (66.70)	24 (33.30)	0.065ʃ	Var	55 (56.10)	31 (56.40)	24 (39.50)	0.683*
Greyd 3+Andiff.	19 (20.90)	8 (42.10)	11 (57.90)		Yok	43 (43.90)	26 (60.50)	17 (43.60)	
Greyd					**Alkol kullanımı**				
Greyd 1	46 (50.50)	37 (80.40)	9 (19.60)	**<0.001ʃ**	Var	18 (25)	11 (61.10)	7 (38.90)	0.783*
Greyd 2+3+Andiff.	45 (49.50)	19 (42.20)	26 (57.80)		Yok	54 (75)	31 (57.40)	23 (42.60)	
Geliş Bulguları					**mGPS**				
Yok	17 (16.50)	13 (76.50)	4 (23.50)		0	51 (54.80)	41 (80.40)	10 (19.60)	
Obstrüktif bulgular	16 (15.50)	6 (37.50)	10 (62.50)	**0.005***	1	18 (19.40)	11 (61.10)	7 (38.90)	**0.001***
Kanama bulguları	27 (26.20)	18 (66.70)	9 (33.30)		2	24 (25.80)	5 (20.80)	19 (79.20)	
Malign bulgular	10 (9.70)	2 (20)	8 (80)						
İshal	6 (5.80)	6 (100)	0 (0)						
Non-Spesifik	27 (26.20)	17 (63)	10 (24.40)						
Geliş Bulguları					**Lenfosit/Monosit Oranı**				
Yok	17 (16.50)	13 (76.50)	4 (23.50)	0.053*	1.56 altı	20 (20.20)	11 (55)	9 (45)	0.430*
İshal+non spesisfik bulgular	33 (32)	23 (69.70)	10 (30.30)		1.56 ve üzeri	79 (79.80)	51 (64.60)	28 (35.40)	
Malign/obstrüktif/kanama bulguları	53 (51.50)	26 (49.10)	27 (50.90)						
Karın cerrahisi					**Nüks**				
Var	47 (46.50)	25 (53.20)	22 (46.80)	0.167*	Var	27 (28.10)	11 (40.70)	16 (59.30)	**0.004***
Yok	54 (53.50)	36 (66.70)	18 (33.30)		Yok	69 (71.90)	50 (72.50)	19 (27.50)	
CEA					**CA125**				
Normal	32 (80)	26 (81.30)	6 (18.80)	**0.005 β**	Normal	32 (80)	23 (71.90)	9 (28.10)	0.677 β
Yüksek	8 (20)	2 (25)	6 (75)		Yüksek	8 (20)	5 (62.50)	3 (37.50)	
CA19-9									
Normal	32 (80)	23 (71.90)	9 (28.10)	0.677 β					
Yüksek	8 (20)	5 (62.50)	3 (37.50)						

*: Ki kare testi, ʃ: Fisher Exact testi, β: Mann-Whitney *U* testi

CEA: *Karsinoembriyonik antijen,* ***CA19-9****: Karbohidrat antijen 19-9,* ***CA 125****: Karbohidrat antijen 125,* ***Andiff****: Andifferansiye*

4.2. Laboratuar Değerleri

İnce barsağın primer malign tümörüne sahip hastaların bazı laboratuar değeri ortalamaları ve Mann-Whitney *U* testi sonuçları Tablo 14'te gösterilmiştir. Lökosit(Wbc), nötrofil(Neu), lenfosit(Lym), monosit(Mono), hemoglobin, platelet(Plt), albumin(Alb), C-reaktif protein(CRP), nötrofil/lenfosit oranı(Neu/Lym), nötrofil/platelet oranı(Neu/Plt), lenfosit/monosit oranı(Lym/Mono), C-reaktif protein/albumin oranı(CRP/Alb) bu testte değerlendirilmiştir. Mann-Whitney *U* testine göre istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler: lökosit (p=0.023), nötrofil(p=0.016), monosit(p=0.010), hemoglobin(p=0.044), albumin(p<0.001), CRP(p<0.001), Neu/Lym(p=0.020), Lym/Mono(p=0.011), CRP/albumin(p<0.001) idi. Diğer araştırılan laboratuar değerlerinin univaryant analizinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 14: İBPMT'li Hastaların Mann-Whitney U Testi Analiz Sonuçları

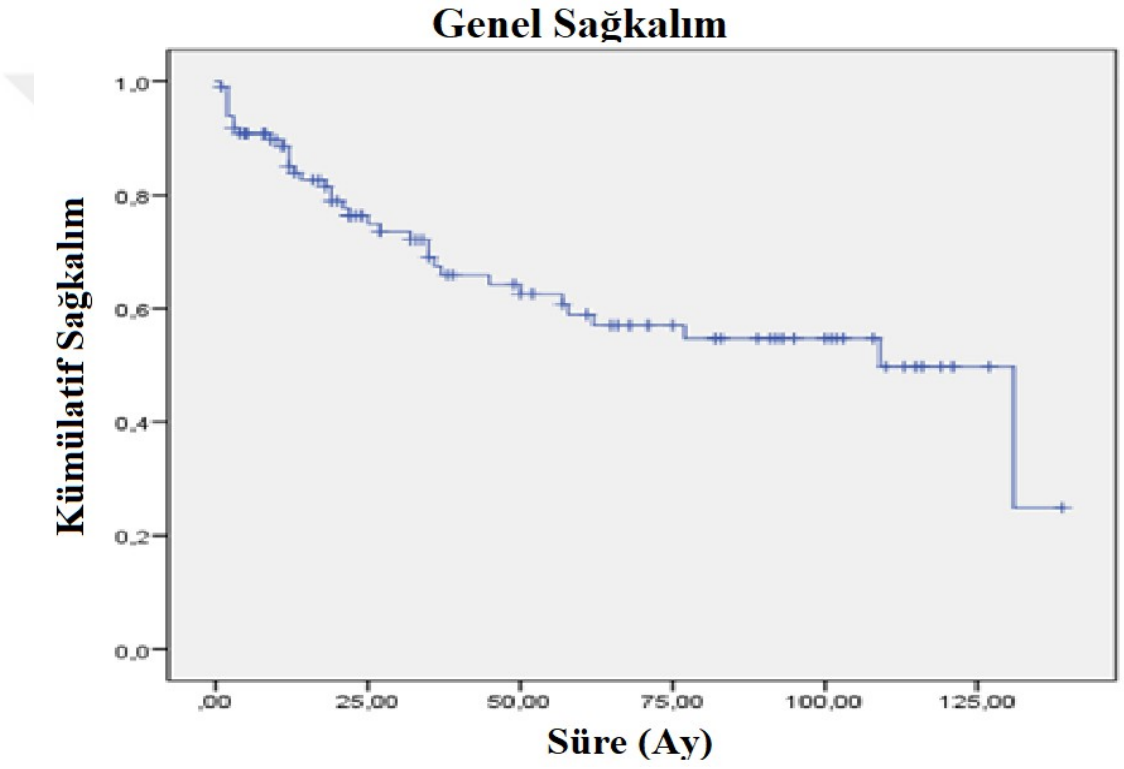
	Yaşayan	**Mortalite**	**Tüm hastalar**	**p Değeri**
Lökosit(Wbc)	8.17	9.72	8.76	**0.023**
Nötrofil (Neu)	5.56	7.12	6.14	**0.016**
Lenfosit (Lym)	1.78	1.76	1.77	0.172
Monosit (Mono)	0.63	0.72	0.66	**0.010**
Hemoglobin	11.79	10.81	11.42	**0.044**
Platelet (Plt)	293	330	307	0.178
Albumin (Alb)	3.76	3.20	3.54	**<0.001**
CRP	27.46	57.79	39.20	**<0.001**
Neu/Lym	4.41	6.15	5.06	**0.020**
Neu/Plt	0.02	0.02	0.02	0.102
Lym/Mono	3.33	2.73	3.11	**0.011**
CRP/Alb	8.57	21.24	13.47	**<0.001**

4.3. Sağkalım Analizi

İnce barsağın primer malign tümörlü hastaların ortalama ve ortanca sağkalım süreleri Tablo 15'te verildi. Hastaların medyan takip süresi 18(1-140) aydı, medyan sağkalım süresi 109(78-139) aydı. Bir yıllık sağkalım oranı **%78**, 3 yıllık sağkalım oranı **%62**, 5 yıllık sağkalım oranı **%57** idi. İBPMT'li hastaların genel sağkalımını gösteren Kaplan-Meier grafiği aşağıdaki gibidir(Grafik 4).

Tablo 15: İnce barsağın primer malign tümörlü hastalarında ortalama ve ortanca sağkalım süreleri						
	Ortalama			**Ortanca**		
	Sağkalım süresi (ay)	**Standart Hata**	**%95 güven aralığı(CI)**	**Sağkalım süresi (ay)**	**Standart Hata**	**%95 güven aralığı (CI)**
Genel Sağkalım	**85.06**	6.56	72.20-97.92	**109.00**	15.72	78.17-139.82
Hastalıksız Sağkalım	**70.35**	6.43	57.74-82.96	**88.00**	20.91	47.00-129.00

Grafik 4: Genel Sağkalım için Kaplan-Meier Analizi



4.3.1. Genel Sağkalıma Etki Eden Faktörler

3.3.1.1. Univaryant Analiz Sonuçları

Kategorik analiz yapılan parametreler Ki-kare testi ya da Fisher Exact testi ile(Tablo 13), ölçümle elde edilen veriler Mann-Whitney *U* testi ile analiz edildi (Tablo 14). “Bölüm 4.1” ve “Bölüm 4.2”de detaylı bahsedilmiştir.

4.3.1.2. Multivaryant Analiz Sonuçları

İBPMT tanılı hastalarda univaryant analizde istatistiksel olarak anlamlılığı saptanan parametrelerle "Lojistik regresyon" analizi yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi. Sağkalım analizinde "Kaplan-Meier" yöntemi ve grupların karşılaştırılmasında "log-rank" testi kullanıldı. Sağkalımın çoklu analizi için "Cox regresyon" modelleri oluşturuldu ve anlamlılık düzeyi %95'lik güven aralığında, $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4.3.1.2.1.□□□□□□ Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

İki farklı lojistik regresyon analizi modeli oluşturuldu. İlkinde ASA skoru, Clavien-Dindo(C-D) III-IV (yüksek greyd) komplikasyon, acil/elektif cerrahi, R0 rezeksiyon durumu, CEA düzeyi, Lenfosit/Monosit oranı parametreleri ile lojistik regresyon testi yapıldı. İkincisinde ASA skoru, Clavien-Dindo(C-D) III-IV (yüksek greyd) komplikasyon, acil/elektif cerrahi, R0 rezeksiyon durumu, CEA düzeyi, tanı anında metastaz durumu parametreleri ile lojistik regresyon testi yapıldı. Her ikisinin sonuçları da aynı çıktı(Tablo 16).

Lojistik regresyon analizine göre '**CEA yüksekliği**' ve '**mGPS skorunun 2 olması**' kötü prognozlu bağımsız risk faktörleri olarak sonuçlanmıştır.

Yüksek CEA değeri, İBPMT hastalarda mortaliteyi 24 kat(OR) arttırmaktadır (p=0.018)(Tablo 16).

mGPS skoru 2 olan (CRP> 10 mg/L, Albumin<35 g/L) İBPMT hastalarda mortalite riski 16 kat(OR) artmaktadır (p=0.032)(Tablo 16).

Tablo 16: Genel Sağkalım Açısından Anlamlı Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	Standart Hata(SH)	p Değeri	Odds Ratio(OR)	%95 güven aralığı(CI)
CEA	1.348	**0.018**	**24.236**	1.726-340.391
mGPS(2)	1.291	**0.032**	**16.052**	1.278-201.609

***CEA:** Karsinoembriyonik antijen, **mGPS**: modifiye Glasgow Prognostic Skorlaması*

4.3.1.2.2. Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Univaryant analizde anlamlı bulunan veriler ile genel sağkalım oranlarının çok değişkenli analizi için farklı modeller oluşturuldu.

Yapılan ilk modelde kullanılan parametreler: acil/elektif olgu, R0 durumu, tanı anında metastaz varlığı, mGPS, ASA skoru ve CEA idi. Bu analiz sonucunda CEA[(p=0.001, HR=43.12; %95CI: 4.596-404.604)] ve mGPS [(p=0.014, HR=3.89; %95CI: 1.321-11.477)] bağımsız güçlü prognostik faktörler olarak sonuçlandı(Tablo 17).

Tablo 17: İBPMT'nin bağımsız prognostik faktörleri(Cox regresyon Analizi)

Değişkenler	Standart Hata(SH)	p Değeri	Hazard Ratio(HR)	%95 güven aralığı(CI)
CEA	1.142	**0.001**	**43.121**	4.596- 404.604
mGPS	0.551	**0.014**	**3.894**	1.321- 11.477

***İBPMT**: İnce barsak primer malign tümörü, **CEA:** Karsinoembriyonik antijen, **mGPS**: modifiye Glasgow Prognostic Skorlaması*

İkinci modellemede ise şu parametreler kullanıldı: mGPS, R0, acil/elektif olgu, tanı anında metastaz varlığı, CEA, Clavien-Dindo yüksek greyd komplikasyonları(CD III-IV), Nötrofil/Lenfosit oranı. Bu analiz sonucunda, mGPS(2)[(p=0.036, HR=15.048; %95Cl:1.197-189.108)] ve CEA[(p=0.020, HR=22.730; %95Cl: 1.619-319.189)] bağımsız güçlü prognostik faktörler olarak sonuçlandı(Tablo 18).

Tablo 18: İBPMT'nin bağımsız prognostik faktörleri(Cox regresyon Analizi-2)

Değişkenler	Standart Hata(SH)	p Değeri	Hazard Ratio(HR)	%95 güven aralığı(CI)
CEA	1.348	**0.020**	**22.730**	1.619- 319.189
mGPS(2)	1.291	**0.036**	**15.048**	1.197- 189.108

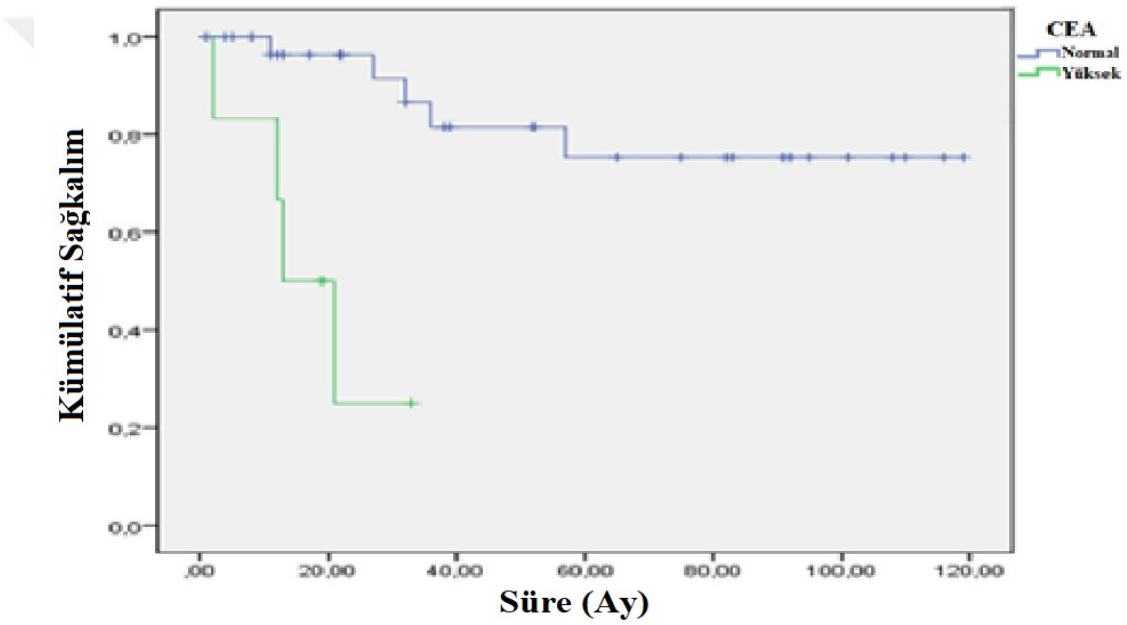
***CEA:** Karsinoembriyonik antijen, **mGPS**: modifiye Glasgow Prognostic Skorlaması*

4.3.1.2.3.□□□□□□ İBPMT'li Hastaların Genel Sağkalım Eğrisi Analizi (Kaplan-Meier)

Tümör biyomarkerlarından CEA ve inflamasyona dayalı prognostik faktör mGPS, İBPMT'li hastalarda genel sağkalım için bağımsız olarak güçlü prognostik faktörlerdir.

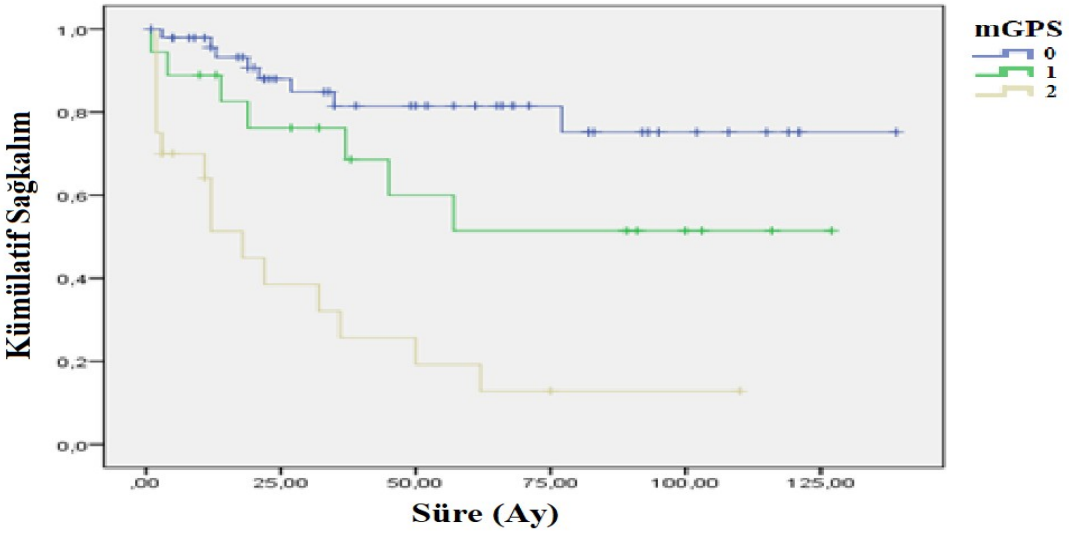
Normal CEA değerine sahip İBPMT hastaların ortalama yaşam süresi 98.26 ay iken, CEA değeri yüksek olan hastaların ortalama yaşam süresi 18 ay idi ($p<0.001$) (Grafik 5).

Grafik 5: İBPMT'lü hastalarda CEA için Kaplan-Meier Analizi



mGPS(0) olan İBPMT hastalarının ortalama yaşam süresi 113 ay, mGPS(1) olan hastaların 79 ay ve mGPS(2) olan hastaların ortalama yaşam süresi 31 aydı($p<0.001$)(Grafik 6).

Grafik 6: İBPMT'lü hastalarda mGPS için Kaplan-Meier Analizi



4.3.2. Hastalıksız Sağkalıma Etki Eden Faktörler

4.3.1.1. Univaryant Analiz Sonuçları

Hastalıksız sağkalım için hastalar nüks gelişip gelişmemesine göre ki-kare testi ile değerlendirildi. Hastaların %28.10'unda(n=27) lokal veya uzak nüks saptandı(p=0.004). R0 rezeksiyon yapılmayan 22 hastanın %45.50'sinde(n=10) nüks gelişti(p=0.048). Clavien-Dindo sınıflamasına göre yüksek greyd komplikasyon görülen(C-D III-IV) hastalarda oran olarak daha çok nüks görüldü(n=6, %42.85)(p=0.038). Erken reoperasyona alınan 10 hastanın 6'sında nüks gözlendi(p=0.023). Patolojik tanısı adenokanser olan hastaların %52.20'sinde nüks görüldü ve bu oran diğer histotiplere göre daha fazlaydı(p=0.009). Tümörün evresi yükseldikçe nüks görülme oranı arttı(p<0.001). Adjuvan tedavi alan hastalarda, almayanlara göre nüks görülme oranı daha fazlaydı(p<0.001). Tanı anında metastazı bulunan hastaların lokal nüks gelişme oranı anlamlı derecede yüksekti(p<0.001)(Tablo 19).

Tablo 19: İBPMT'li hastaların 'Hastalıksız Sağkalım' açısından Ki-Kare Testi analiz sonuçları

Parametre	Nüks yok n (%)	Nüks var n (%)	p Değeri	Parametre	Nüks yok n (%)	Nüks var n (%)	p Değeri
Cinsiyet				**Komplikasyon durumu**			
Erkek	44 (73.30)	16 (26.70)	0.744*	Var	28 (68.3)	13 (31.70)	0.467*
Kadın	26 (70.30)	11 (29.70)		Yok	42 (75..0)	14 (25)	
Sigara kullanımı				**C-D sınıflaması**			
Var	26 (68.40)	12 (31.60)	0.769*	CD yok	39 (76.50)	12 (23.50)	**0.038***
Yok	30 (71.40)	12 (28.60)		CD I-II	8 (72.70)	3 (27.30)	
				CD III-IV	8 (57.15)	6 (42.85)	
Ko-morbidite durumu				**Erken Reoperasyon**			
Var	51 (75)	17 (25)	0.241*	Var	4 (40)	6 (60)	**0.023***
Yok	17 (63)	10 (37)		Yok	65 (76.50)	20 (23.50)	
NAKT durumu				**Geç dönem komplikasyonu**			
Var	2 (50)	2 (50)	0.312*	Var	11 (68.80)	5 (31.30)	0.757$^{\mathcal{S}}$
Yok	68 (73.10)	25 (26.90)		Yok	58 (74.40)	20 (25.60)	
Operasyon tipi				**Tümör Yerleşimi**			
Acil	19 (70.40)	8 (29.60)	0.935*	Duodenum	26 (81.30)	6 (18.80)	0.345*
Elektif	47 (71.20)	19 (28.80)		Jejunum	19 (70.40)	8 (29.60)	
				İleum	25 (65.80)	13 (34.20)	
Multifokalite				**Tanı grubu**			
Var	4 (50)	4 (50)	0.221$^{\mathcal{S}}$	Adenokanser	11 (47.80)	12 (52.20)	**0.009***
Yok	63 (73.30)	23 (26.70)		Sarkom	38 (82.60)	8 (17.40)	
				Diğer	21 (75)	7 (25)	
R0				**Stage**			
Var	55 (76.40)	17 (23.60)	**0.048***	Evre 1	26 (96.30)	1 (3.70)	**<0.001***
Yok	12 (54.50)	10 (45.50)		Evre 2	10 (100)	0 (0)	
				Evre 3	12 (57.10)	9 (42.90)	
				Evre 4	17 (50)	17 (50)	

*: Ki kare testi, $^{\mathcal{S}}$: Fisher Exact testi, $^{\beta}$: Mann-Whitney *U* testi

***NAKT**: Neoadjuvan kemoterapi, **R0**: Tam rezeksiyon, **C-D sınıflaması**: Clavien-Dindo sınıflaması, **Stage**: Evre*

Parametre	Nüks yok n (%)	Nüks var n (%)	p Değeri	Parametre	Nüks yok n (%)	Nüks var n (%)	p Değeri
Perforasyon				**Stoma durumu**			
Var	3 (60)	2 (40)	0.621ʕ	Var	3 (50)	3 (50)	0.347ʕ
Yok	65 (72.20)	25 (27.80)		Yok	65 (73)	24 (27)	
Greyd				**Geliş Bulguları**			
Greyd 1	41 (89.10)	5 (10.90)	**<0.001***	Yok	14 (82.40)	3 (17.60)	0.594*
Greyd 2	10 (43.50)	13 (56.50)		İshal+non-spesifik bulgular	21 (70)	9 (30)	
Greyd 3	10 (62.50)	6 (37.50)		Malign/obstrüktif/kanama bulguları	33 (70.20)	14 (29.80)	
Andiferansiye	0 (0)	2 (100)					
Senkron/metakron tümör durumu				**CEA**			
Yok				Normal	22 (73.30)	8 (26.70)	0.343ʕ
Var	59 (72.80)	22 (27.20)	0.765ʕ	Yüksek	3 (50)	3 (50)	
	11 (68.80)	5 (31.30)					
Lenfovasküler invazyon durumu				**mGPS**			
Var				0	40 (83.30)	8 (16.70)	0.169*
Yok	12 (57.10)	5 (45.50)	1.000ʕ	1	12 (66.70)	6 (33.30)	
	6 (54.50)	9 (42.90)		2	13 (65)	7 (35)	
Perinöral İnvazyon durumu				**Alkol kullanımı**			
Var	4 (50)	4 (50)	1.000ʕ	Var	12 (85.70)	2 (14.30)	0.193ʕ
Yok	10 (55.60)	8 (44.40)		Yok	32 (64)	18 (36)	
Adjuvan tedavi				**Tanı anında metastaz durumu**			
Var	29 (54.70)	24 (45.30)	**<0.001***	Var	16 (48.50)	17 (51.50)	**<0.001***
Yok	37 (94.90)	2 (5.10)		Yok	54 (84.40)	10 (15.60)	

*: Ki kare testi, ʕ: Fisher Exact testi, β: Mann-Whitney *U* testi

***Greyd 1**: İyi diferansiye/Düşük greyd, **Greyd 2**: Orta Diferansiye, **Greyd 3**: Kötü Diferansiye/Yüksek Greyd, **CEA:** Karsinoembriyonik antijen, **mGPS:**Modifiye Glasgow Prognostik Skorlaması*

4.3.2.2. Sayısal değerlerin Mann-Whitney *U* testi ile analizi

Nüks gelişen ve gelişmeyen İBPMT'lü hastalarda bazı sayısal değerlerin ortalamaları ve Mann-Whitney *U* testi sonuçları Tablo 20'de gösterilmiştir. Yaş, BMI, yatış süresi, operasyonda rezeke edilen ince barsak boyutu, tümör çapı, Lökosit(WBC), nötrofil(NEU), lenfosit(LYM), monosit(MONO), hemoglobin(HGB), trombosit(PLT), albumin(ALB), C-reaktif protein(CRP), nötrofil/lenfosit oranı(NEU/LYM), nötrofil/platelet oranı(NEU/PLT), lenfosit/monosit oranı(LYM/MONO), C-reaktif protein/albumin oranı(CRP/ALB) bu testte değerlendirilmiştir. Mann-Whitney *U* testine göre istatistiksel olarak anlamlı olan parametreler: yatış süresi(p=0.055), CRP(p=0.028), CRP/albumin(p=0.036) idi. Diğer araştırılan laboratuar değerlerinin univaryant analizinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 20: İBPMT'li Hastaların Nüks Durumuna Göre Mann-Whitney U Testi Analizi Sonuçları

	Tüm Hastalar	**Nüks Var**	**Nüks Yok**	**p Değeri**
Yaş	58.41	58.90	57.15	0.626
Vücut Kitle İndeksi	26.68	26.83	26.37	0.486
Yatış süresi	17.57	16.06	21.42	**0.055**
Rezeksiyon (cm)	22.70	21.57	25.65	0.112
Boyut (cm)	5.39	4.88	6.73	0.303
Neu/Lym	4.88	5.07	4.26	0.898
Neu/Plt	0.02	0.02	0.02	0.966
Lym/Mono	3.20	3.26	3.01	0.532
CRP/Alb	13.35	11.41	19.38	**0.036**
Hemoglobin	11.43	11.59	10.94	0.157
Platelet (Plt)	303.82	301.8	310.09	0.371
Albumin (Alb)	3.60	3.63	3.50	0.274
CRP	38.59	32.68	56.89	**0.028**
Lökosit (Wbc)	8.57	8.63	8.39	0.826
Nötrofil (Neu)	5.96	5.98	5.88	0.966
Lenfosit(Lym)	1.81	1.83	1.73	0.691
Monosit (Mono)	0.66	0.64	0.72	0.464

***cm**: Santimetre, **CRP**: C-Reaktif Protein, **Neu/Lym**: Nötrofil/Lenfosit, **Neu/Plt**: Nötrofil/Platelet, **CRP/Alb**: C-Reaktif Protein/Albumin*

4.3.2.3. Multivaryant Analiz Sonuçları

3.2.1.3.1. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

Ki-kare testinde anlamlı olan paramereler Lojistik regresyon analizi için kullanıldı. Lojistik regresyon analizine greyd ve evre parametreleri konulduğunda analiz sonuçları olumsuz etkilendiğinden modellemede yer almadı. Yapılan modelde, mGPS, CEA, Clavien-Dindo(C-D) III-IV komplikasyon, patoloji tiplendirmesi adenokanser olanlar ve olmayanların oluşturduğu sınıflama, adjuvan kemoterapi durumu, Lenfosit/Monosit Oranı 1.56'dan yüksek olan ve düşük olanların oluşturduğu sınıflama ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Lojistik regresyon analizi sonucunda Clavien-Dindo(C-D) III-IV komplikasyon hastalıksız sağkalımda bağımsız risk faktörü olarak sonuçlanmıştır. Clavien-Dindo(C-D) III-IV komplikasyon için p=0.030, OR: 14.0 idi(%95 CI 1.299-150.889)(Tablo 21).

Tablo 21: Hastalıksız Sağkalım Açısından Anlamlı Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları

Değişkenler	Standart Hata(SH)	p Değeri	Odds Ratio(OR)	%95 güven aralığı(CI)
C-D I-II	1.267	**0.957**	**0.933**	0.078-11.177
C-D III-IV	1.213	**0.030**	**14.00**	1.299-150.889

***C-D**: Clavien-Dindo Sınıflaması*

4.3.2.3.2. Cox Regresyon Analiz Sonuçları

Univaryant analizde anlamlı gelen parametrelerle hastalıksız sağkalımın çoklu analizi için iki farklı Cox regresyon analizi modeli oluşturuldu. İlkinde parametreler: C-D grup(0: CD yok, 1: CD I-II, 2: CD III-IV), Tanı Grup(0: sarkom, 1: diğer, 2: adenoca), mGPS(0,1,2), CEA idi. İkinci Cox regresyon analizi modelindeki parametreler: C-D grup(0:CD yok, 1:CD I-II, 2:CD III-IV), Tanı Grup(0: sarkom, 1: diğer, 2: adenoca), mGPS(0,1,2), CEA, adjuvan tedavi durumu ve tümör boyutu idi. Her ikisinin sonuçları da aynı çıktı. Hastalıksız sağkalım açısından yapılan bu analiz sonucunda **CEA** için p=0.036, HR=5.895, 95%güven aralığında(1.120-31.019) ve düşük dereceli Clavien-Dindo(C-D) I-II komplikasyon için p=0.745, HR: 0.688, %95 güven aralığında(0.072-6.500) ve **Clavien-Dindo(C-D) III-IV (yüksek greyd)**

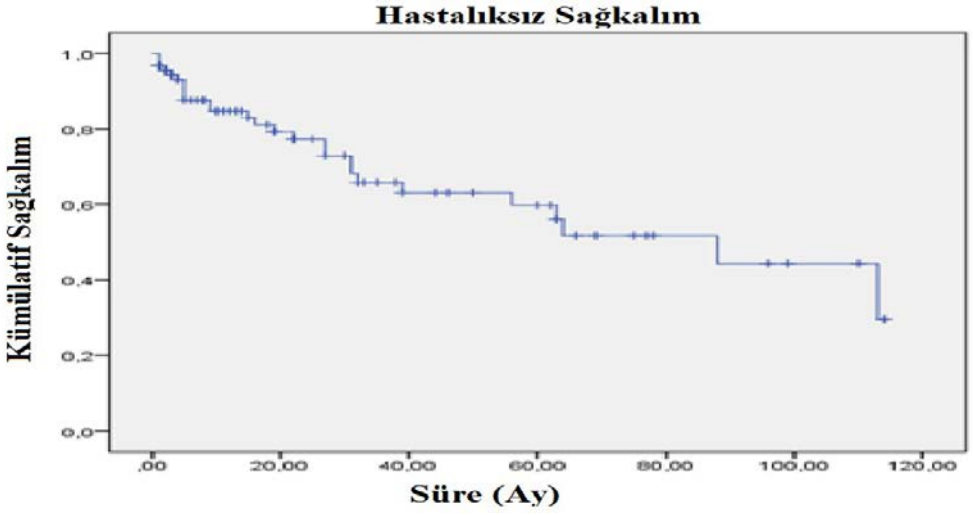
komplikasyon için p=0.011, HR: 6.965, %95 güven aralığında(1.553-31.245) bağımsız güçlü prognostik faktörler olarak sonuçlandı(Tablo 22).

Tablo 22: Hastalıksız Sağkalım Açısından Anlamlı Değişkenlerin Cox Regresyon Analizi Sonuçları				
Değişkenler	**Standart Hata(SH)**	**p Değeri**	**Hazard Ratio(HR)**	**%95 güven aralığı(CI)**
CEA	0.847	**0.036**	**5.895**	1.120-31.019
C-D I-II	1.152	**0.745**	**0.688**	0.072-6.580
C-D III-IV	0.766	**0.011**	**6.965**	1.553-31.245
***CEA:** Karsinoembriyonik antijen, **C-D**: Clavien-Dindo Sınıflaması*				

3.2.2.3.3. İBPMT'li Hastaların Hastalıksız Yaşam Eğrisi Analizi (Kaplan-Meier)

İBPMT olan hastaların medyan hastalıksız sağkalıma süresinin 88 ay olduğu saptandı(Tablo 15). Hastaların hastalıksız yaşam eğrisi için Kaplan-Meier testi yapılmıştır. Ortalama hastalıksız sağkalım grafiği Grafik 7'deki gibidir. CEA normal(< 5 ng/mL) olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi 60.61 ay iken, CEA değeri yüksek(≥ 5 ng/mL) olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi 17 ay idi(Tablo 23). C-D I-II olanlarda hastalıksız sağkalım süresi ortalama 85.74 ay olarak saptandı. C-D III-IV olanlarda ise bu süre 27.76 aydı(Tablo 23).

Grafik 7: Hastalıksız Sağkalım için Kaplan-Meier Analizi



Tablo 23: Parametrelere göre hastalıksız sağkalım süreleri ve Kaplan-Meier analizleri

Parametre	Tüm Hastalar n (%)	Nüks Varlığı n (%)	Ort. DFS (Ay)	p Değeri	Parametre	Tüm Hastalar n (%)	Nüks Varlığı n (%)	Ort. DFS (Ay)	p Değeri
Cinsiyet					**Tanı grubu**				
Erkek	67 (63.20)	16 (27.60)	76.17	0.387$^{\varepsilon}$	Adenokanser	29 (27.40)	12 (60)	26.34	**<0.001$^{\varepsilon}$**
Kadın	39 (36.80)	11 (32.40)	49.02		Sarkom	49 (46.20)	8 (17.40)	72.69	
					Diğer	28 (26.40)	7 (26.90)	84.42	
Sigara kullanımı					**C-D sınıflaması**				
Var	44 (48.90)	12 (32.40)	67.63	0.714$^{\varepsilon}$	CD yok	58 (58.60)	14 (25)	78.92	**0.004$^{\varepsilon}$**
Yok	46 (51.10)	12 (30.80)	56.51		CD I-II	21 (21.20)	3 (16.70)	85.74	
					CD III-IV	20 (20.20)	9 (52.90)	27.76	
Stage					**Greyd**				
Evre 1	28 (28)	1 (3.70)		**0.002$^{\varepsilon}$**	Greyd 1	46 (50.50)	5 (11.10)	102.20	**<0.001$^{\varepsilon}$**
Evre 2	10 (10)	0 (0)			Greyd 2	26 (28.60)	13 (59.10)	45.31	
Evre 3	21 (21)	9 (45)			Greyd 3	17 (18.70)	6 (40)	34.17	
Evre 4	41 (41)	17 (54.80)			Andiferansiye	2 (2.20)	2 (100)	7.00	
NAKT durumu					**CEA**				
Var	4 (3.80)	2 (50)	26.25	0.229$^{\varepsilon}$	Normal	32 (80)	8 (27.60)	60.61	**0.011$^{\varepsilon}$**
Yok	102 (96.20)	25 (28.40)	72.10		Yüksek	8 (20)	3 (60)	17.00	
Multifokalite					**R0**				
Var	8 (8)	4 (57.10)	38.48	0.090$^{\varepsilon}$	Var	71 (71)	17 (23.90)	75.65	**0.05$^{\varepsilon}$**
Yok	92 (92)	23 (27.70)	71.45		Yok	29 (29)	10 (52.60)	49.92	
Senkron/metakron tümör durumu					**Lenfovasküler invazyon durumu**				
Yok	87 (82.90)	22(28.90)	73.09	0.344$^{\varepsilon}$	Var	23 (67.60)	9 (45)	54.93	0.878$^{\varepsilon}$
Var	18 (17.10)	5 (31.20)	41.185		Yok	11 (32.40)	5 (45.20)	55.72	
Perforasyon					**Perinöral İnvazyon durumu**				
Var	8 (7.90)	2 (50)	27.00	0.109$^{\varepsilon}$	Var	10 (35.70)	4 (50)	51.80	0.554$^{\varepsilon}$
Yok	93 (92.10)	25 (28.70)	70.93		Yok	18 (64.30)	8 (50)	31.78	
Operasyon tipi					**Adjuvan tedavi**				
Acil	32 (31.70)	8 (32)	58.91	0.364$^{\varepsilon}$	Var	55 (56.10)	24 (45.30)	59.51	**0.007$^{\varepsilon}$**
Elektif	69 (68.30)	19 (29.70)	73.85		Yok	43 (43.90)	2 (5.90)	92.31	

ε: *Kaplan-Meier Analizi*
Stage*: Evre,* ***NAKT****: Neoadjuvan Kemoterapi,* ***C-D****: Clavien-Dindo sınıflaması,* ***CEA****: Karsinoembriyonik antijen,* ***R0****: Tam rezeksiyon,* ***DFS****: Hastalıksız sağkalım*

3.3. Morbidite Analizi

4.4.1. Univaryant Analiz Sonuçları

Morbidite için hastalar postoperatif komplikasyon gelişip gelişmemesine göre Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Yapılan değerlendirme sonucunda sigara kullananlarda(p=0.036), acil olgularda(p=0.007), R0 rezeksiyon yapılamayanlarda(p<0.001), adenokanser histolojik alt tipine sahip olanlarda(p=0.004), evresi yüksek olanlarda(p=0.0029), tümör diferansiyasyonu kötü olanlarda (yüksek greyd)(p=0.005), tanı anında metastazı olanlarda(p=0.031) ve mGPS değeri yüksek olanlarda(p=0.001) komplikasyon görülme olasılığı anlamlı düzeyde artmıştır.

Yine yüksek greyd komplikasyon görülen (Clavien-Dindo III-IV) hastaların analizi için Ki-kare testi yapılmıştır. Yapılan değerlendirme sonucunda acil olgularda(p=0.045), R0 rezeksiyon yapılamayanlarda(p=0.019), adenokanser histolojik alt tipine sahip olanlarda(p=0.015), evresi yüksek olanlarda(p=0.049), mGPS değeri yüksek olanlarda(p=0.030) Clavien-Dindo III-IV (yüksek greyd) komplikasyon görülme olasılığı anlamlı düzeyde artmıştır.

4.34.2. Multivaryant Analiz Sonuçları

4.4.2.1. Lojistik Regresyon Analiz Sonuçları

Ki-kare testinde anlamlı olan parametreler Lojistik regresyon analizi için kullanıldı. Genel morbidite için yapılan lojistik regresyon analizindeki parametreler; sigara kullanımı, acil/elektif cerrahi durumu, R0 rezeksiyon durumu, histotip, evre, greyd, mGPS, yaş ve hastane yatış süresi idi. **Lojistik regresyon analizi sonucunda sigara kullanımı, R0 rezeksiyon durumu, mGPS ve hastane yatış süresinin uzunluğu genel morbidite için bağımsız risk faktörü olarak sonuçlanmıştır**(Tablo 24).

Yüksek greyd komplikasyon(CD III-IV) için yapılan lojistik regresyon analizindeki parametreler; acil/elektif cerrahi durumu, R0 rezeksiyon durumu, histotipi, evre, mGPS, yaş ve hastane yatış süresi idi. **Lojistik regresyon analizi sonucunda mGPS ve hastane yatış süresi yüksek greyd komplikasyon(CD III-IV) için bağımsız risk faktörü olarak sonuçlanmıştır**(Tablo 25).

Tablo 24: Genel morbidite açısından anlamlı değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi sonuçları

Değişkenler	Standart Hata (SH)	p Değeri	Odds Ratio(OR)	%95 güven aralığı (CI)
Sigara	0.804	**0.022**	**6.296**	1.301- 30.465
R0	0.794	**0.019**	**6.483**	1.368- 30.719
mGPS(1)	0.866	**0.922**	**0.918**	0.168- 5.010
mGPS(2)	0.872	**0.042**	**5.869**	1.063- 32.410
Hastane Yatış Süresi	1.180	**0.001**	**1.115**	1.044- 1.192

Tablo 25: Yüksek greyd Morbidite(Clavien-Dindo III-IV) açısından anlamlı değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi sonuçları

Değişkenler	Standart Hata(SH)	p Değeri	Odds Ratio(OR)	%95 güven aralığı (CI)
mGPS(1)	0.886	**0.227**	**2.920**	0.514-16.580
mGPS(2)	0.779	**0.013**	**6.968**	1.513-32.086
Hastane Yatış Süresi	0.022	**0.001**	**1.072**	1.028-1.119

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Gastrointestinal sistemin nadir kanserlerinden olan ince barsağın primer malign tümörleri, literatürde sınırlı sayıda çalışmanın yer aldığı önemli ve karmaşık bir alandır. Bu çalışmada, Ocak 2003-Mayıs 2022 tarihleri arasında merkezimizde takip edilen 106 ince barsak kanserli hastanın veri tabanı analiz edilmiş ve hastaların demografik özellikleri, tümör karakteristikleri ve klinik sonuçları gibi faktörler detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bu çalışma bu nadir hastalık grubunun prognoza etki

eden faktörlerini inceleyerek daha kapsamlı bir bilgi birikimine katkı sağlamayı amaçlamıştır.

Bu çalışmadaki hastaların medyan takip süresi 18(1-140) aydı, medyan sağkalım süresi 109(78-139) aydı (Tablo 15). Bir yıllık sağkalım oranı **%78**, 3 yıllık sağkalım oranı **%62**, 5 yıllık sağ kalım oranı **%57** idi. Dabaja ve arkadaşlarının 217 İBA'lı hastada yaptığı bir çalışmada medyan genel sağkalım süresi 20 ay, 5 yıllık sağkalım oranı %26 idi(4). Talamonti ve arkadaşlarının araştırmasında, küratif rezeksiyon yapılmış adenokarsinom türü için medyan sağkalım süresi 37 aydı ve 5 yıllık sağkalım oranı %52 idi(6). Poultsides ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise rezeksiyon sonrası genel sağkalımın %48 olduğu saptanmıştır(190). ABD'deki ince barsak kanserli hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %68.73(14,16) iken, Avrupa'daki ince barsak kanserli erkeklerde 5 yıllık genel sağkalım oranı %47, kadınlarda %50 idi(9).

Ulusal Kanser Veri Veritabanı (1985-2005) ve SEER (1973-2004) verileri analizi sonucunda 67.843 hastanın incelenmesi ile İBPMT'lerin %37.4'ünde NET, %36.9'unda adenokarsinom, %8.8'inde sarkom ve %17.3'ünde lenfoma olduğu tespit edildi(2,107). Bu çalışmada ise İBA tanısı alan hastaların oranı %27.40, sarkom tanı oranı %46.20 (sarkomların tümü gastrointestinal stromal tümör olarak belirlendi), NET oranı %14.20, lenfoma oranı %9.40 ve diğerleri %2.80 idi. Bu fark, hasta sayısının az olması nedeniyle güncel dağılımı yansıtmamasından veya coğrafik farklılıklar ile risk faktörlerinin epidemiyolojik verileri etkilemesinden kaynaklanmıştır.

Connecticut Tümör Kayıt Defterinden 1.060 hasta üzerinde yapılan bir analizde, İBPMT'lerin en yaygın yerleşim yeri ileum(%29.7), ardından duodenum(%25.4) ve jejunum(%15.3) olarak belirlendi ve olguların %27.8'inde tümörün yeri belirtilmemişti(135). Bu çalışmada ise tüm histotipler birlikte değerlendirildiğinde, yerleşim sıklığı olarak duodenum(non-ampuller) %32.10, jejunum %28.30 ve ileum %39.60 olarak saptandı. İBA en sık duodenumu etkilemiş iken, NET en sık ileumu etkilemiş olup literatür ile uyum göstermekteydi(Grafik 3). Literatürde tümörün yerleşim yerinin prognoza etki ettiği yönünde makaleler olsa da(142), bu çalışmada tümörün yerleşim yerlerinin sağkalım açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

İBPMT'ne özel laboratuar testi bulunmamaktadır. Bu çalışmada ise lökosit, nötrofil, monosit, hemoglobin, CEA, albümin ve CRP değerlerinin istatistiksel anlamda mortalite üzerine anlamlı farklılık oluşturduğu görüldü. Literatür ile benzer sonuçlar yakaladığımız bu verilerden sadece **CEA** ve inflamasyona dayalı prognostik faktör olduğu kanıtlanmış **mGPS** değeri, **genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör** olarak saptandı. mGPS skoru 2 olan (CRP> 10 mg/L, Albumin < 35 g/L) İBPMT'li hastalarda mortalite riskinin 16 kat arttığı görüldü. Ayrıca, **mGPS artışının major komplikasyonlar açısından bağımsız bir risk faktörü** olduğu da saptandı. Tanı anında mGPS(1) olan hastalarda C-D III-IV(yüksek greyd) komplikasyon görülme riski 2.92 kat(OR) artmakta iken, mGPS(2) olan hastalarda bu risk 6.96 kat(OR) artmaktaydı(Tablo 25). Yüksek CEA değerinin(≥ 5 ng/mL), İBPMT olan hastalarda mortaliteyi 24 kat(OR) arttırdığı da bir başka analiz sonucuydu.

İnce barsak adenokarsinomlarında nüks ile ilgili en büyük retrospektif çalışmada(4), 146 hastanın 56'sında(%39) nüks tespit edilmiştir. Bu hastalarda nükse kadar medyan süre 25 ay olarak bulunmuştur. Pankreatikoduodenektomi uygulanan duodenal adenokarsinomlu 122 hasta ile yapılan başka bir çalışmada, vakaların 27'sinde nüks olduğu gösterilmiştir(190). Bu çalışmada, hastalarda postoperatif **yüksek greyd komplikasyon(Clavien-Dindo III-IV) olması ve CEA yüksekliği** bulunması **hastalıksız sağkalım açısından bağımsız güçlü prognostik faktör** olarak bulundu. Literatürde de tam rezeksiyon yapılan kolorektal kanser vakaları sonrası görülen major komplikasyonların genel ve hastalıksız sağkalımda azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(175-178).

1863 yılında Rudolf Virchow, neoplastik dokulardaki lökositleri fark ederek, inflamasyon ile kanser arasında bir bağlantı kurmuştur. "**Lenforetiküler infiltrat**"ın, kronik inflamasyon bölgelerindeki kanserin kökenini yansıttığını öne sürmüştür. Son yıllarda, malign dokuların inflamatuvar mikroçevresine ilişkin anlayışımız, Virchow'un hipotezini desteklemiş ve kanser ile inflamasyon arasındaki bağlantılar üzerinden kemoprevensiyon ve tedavi modaliteleri geliştirmemize katkı sağlamıştır(180).

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, ince barsağın primer malign tümörlerinde yüksek mGPS puanının major komplikasyon riskini artırmasının yanı sıra genel sağkalım süresini de azalttığını göstermektedir. Bu bulgular, kanser ve inflamasyon

arasındaki karmaşık ilişkiyi aydınlatarak önemli bir perspektif sunmaktadır. İmmunsupresyon ve artan inflamasyonun tümör hücrelerinin agresyonunu güçlendirdiği ve genel sağkalım ile hastalıksız sağkalıma olumsuz yönde etki ettiği doğrulanmaktadır.

Modifiye Glasgow Prognostik Skorlaması'nın kanser hastalarının prognozunu değerlendirmede etkili bir araç olduğu ve hastaların sağkalım sürelerini önemli ölçüde etkilediği bu çalışma ile ortaya konmuştur. Bu bilgiler cerrahi girişimlerde major komplikasyon riskinin minimalize edilmesi, uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve hasta sonlanım sonuçlarının optimize edilmesi açısından klinisyenlere yol gösterici özelliktedir.

Bu çalışma ince barsak kanserli hastaların prognozunu etkileyen faktörlerin anlaşılması açısından önemli bir adım olup, kanser tedavisinde gelecekteki ilerlemeler için kılavuz bilgiler sağlamaktadır. Kanser hücrelerinin inflamasyon hücrelerini kendi yayılmacı amaçları doğrultusunda etkileme ve kullanma potansiyeli, stokastik davranış biçimleri ve tümöral plastisite sergileyebilmeleri gelecekteki tedavilere yönelik umut verici bir alan (‘anti-inflamatuvar anti-kanser ilaç geliştirilmesi’) sunmaktadır. Bu nedenle son yıllarda kanser tedavisinde inflamatuvar süreçlere yönelik hedeflenmiş anti-inflamatuvar tedavi stratejilerinin ön plana çıktığına tanık olmaktayız.

Gelecekte ilgili araştırma sonuçlarının kanser ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi daha çok aydınlatarak etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacağını umut ediyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Collins J.T., Nguyen A., Badireddy M. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. StatPearls Publishing; 2023.
2. Bilimoria K.Y., Bentrem D.J., Wayne J.D., Ko C.Y., Bennett C.L., Talamonti M.S. Small bowel cancer in the United States: Changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Annals of Surgery. 2009;249:63–71.
3. Lepage C., Bouvier A.M., Manfredi S., Dancourt V., Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: A well-defined French population study. The American Journal of Gastroenterology. 2006;101:2826–2832.

4. Dabaja B.S., Suki D., Pro B., Bonnen M., Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: Presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. Cancer. 2004;101:518–526.

5. Moon Y.W., Rha S.Y., Shin S.J., Chang H., Shim H.S., Roh J.K. Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute: Management and prognosticators. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2010;136:387–394.

6. Talamonti Ms., Goetz Lh., Rao S., Joehl Rj. Primary Cancers of The Small Bowel: Analysis of Prognostic Factors And Results of Surgical Management. Archives of surgery (Chicago, Ill.). 1960;137(5), 564–571.

7. SEER Kanser İstatistikleri Gerçekler: İnce Bağırsak Kanseri. Ulusal Kanser Enstitüsü. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/smint.html.

8. Cancer Registration Statistics, England Statistical Bulletins.

9. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: Results of Eurocare-5—A population-based study. The Lancet Oncology. 2014;15:23–34.

10. Türkiye Kanser İstatistikleri 2009 ,Yayın tarihi: Ocak 2014.

11. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017, Yayın tarihi: Ocak 2021.

12. Neugut A.I., Jacobson J.S., Suh S., Mukherjee R., Arber N. The epidemiology of cancer of the small bowel. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 1998;7:243–251

13. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H., Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021: 71: 7- 33.

14. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018. Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68:394–424.

15. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. Cancer Treatment Reviews. 2013 Aug;39(5):534-40.

16. Small Bowel Cancer: Statistics; https://www.cancer.net/cancer-types/small-bowel-cancer/statistics

17. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü(NCI)'nün 'Kanser Kontrolü ve Nüfus Bilimleri Bölümündeki(DCCPS) Gözetim Araştırma Programı(SRP) tarafından desteklenen SEER(The Surveillance, Epidemiology, and End Results) Programı verileri.

18. Howe J.R., Cardona K., Fraker D.L., Kebebew E., Untch B.R., Wang Y.Z., et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. Pancreas. 2017;46:715–731.

19. Jagelman D.G., DeCosse J.J., Bussey H.J. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Lancet. 1988;1:1149–1151.

20. Offerhaus G.J., Giardiello F.M., Krush A.J., Booker S.V., Tersmette A.C., Kelley N.C., et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. Lancet. 1988;1:1149–1151.

21. Shenoy S. Genetic risks and familial associations of small bowel carcinoma. World Journal of Gastrointestinal Oncology. 2016;8:509–519.

22. Vasen H.F., Bulow S., Myrhoj T., Mathus-Vliegen L., Griffioen G., Buskens E., et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut. 1997;40:716–719.

23. Bulow S., Alm T., Fausa O., Hultcrantz R., Jarvinen H., Vasen H. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. The International Journal of Colorectal Disease. 1995;10:43–46.

24. Bonadona V., Bonaiti B., Olschwang S., Grandjouan S., Huiart L., Longy M., et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. The Journal of the American Medical Association. 2011;305:2304–2310.

25. Watson P., Lynch H.T. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer. 1993;71:677–685.

26. Jun S.Y., Lee E.J., Kim M.J., Chun S.M., Bae Y.K., Hong S.U. et al. Lynch syndrome-related small intestinal adenocarcinomas. Oncotarget. 2017;8:21483–21500.

27. Babba T., Schischmanoff O., Lagorce C., Wind P., Des Guetz G., Aparicio T., et al. Small bowel carcinoma revealing HNPCC syndrome. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2010;34:325–328.

28. Giardiello F.M., Brensinger J.D., Tersmette A.C., Goodman S.N., Petersen G.M., Booker S.V., et al. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. Gastroenterology. 2000;119:1447–1453.

29. Benafif S., Eeles R. Diagnosis and Management of Hereditary Carcinoids. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les Recherches sur le Cancer. 2016;205:149–168.

30. Lodish M.B., Stratakis C.A. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;24:439–449.

31. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Kliewer E., Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. Cancer. 2001;91:854–862.

32. Palascak-Juif V., Bouvier A.M., Cosnes J., Flourié B., Bouché O., Cadiot G., et al. Small Bowel Adenocarcinoma in Patients with Crohn's Disease Compared with Small Bowel Adenocarcinoma De Novo. Inflammatory Bowel Diseases. 2005;11:828–832.

33. Shaukat A., Virnig D.J., Howard D., Sitaraman S.V., Liff J.M., Lederle F.A. Crohn's disease and small bowel adenocarcinoma: A population-based case-control study. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2011;20:1120–1123.

34. Swinson C., Coles E.C., Slavin G., Booth C.C. Coeliac Disease and Malignancy. Lancet. 1983;321:111–115.

35. Howdle P.D., Jalal P.K., Holmes G.K., Houlston R.S. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. Quarterly Journal of Medicine. 2003;96:345–353.

36. Askling J., Linet M., Gridley G., Halstensen T.S., Ekstrom K., Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology. 2002;123:1428–1435.

37. Aparicio T., Manfredi S., Tougeron D., Henriques J., Bouche O., Pezet D., et al. 772PARCAD-NADEGE cohort: Result of a small bowel adenocarcinomas prospective cohort. Annals of Oncology. 2018;29

38. Aparicio T., Zaanan A., Svrcek M., Laurent-Puig P., Carrere N., Manfredi S., et al. Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. Digestive and Liver Disease. 2014;46:97–104.

39. Lowenfels A.B., Sonni A. Distribution of small bowel tumors. Cancer Letters. 1977;3:83–86.

40. Chow W.H., Linet M.S., McLaughlin J.K., Hsing A.W., Chien H.T., Blot W.J. Risk factors for small intestine cancer. Cancer Causes Control. 1993;4:163–169.

41. Schatzkin A., Park Y., Leitzmann M.F., Hollenbeck A.R., Cross A.J. Prospective study of dietary fiber, whole grain foods, and small intestinal cancer. Gastroenterology. 2008;135:1163–1167.

42. Raghav K., Overman M.J.. Small bowel adenocarcinomas--existing evidence and evolving paradigms. Nature Reviews Clinical Oncology2013; 10:534.

43. Negri E., Bosetti C., La Vecchia C., Fioretti F., Conti E., Franceschi S. Risk factors for adenocarcinoma of the small intestine. International Journal of Cancer. 1999;82:171–174.

44. Hassan M.M., Phan A., Li D., Dagohoy C.G., Leary C., Yao J.C. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. International Journal of Cancer. 2008;123:867–873.

45. Bagnardi V., Rota M., Botteri E., Tramacere I., Islami F., Fedirko V., et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. British Journal of Cancer. 2015;112:580–593.

46. Boffetta P., Grant E.J., Ozasa K., Tsuji I., Kakizaki M., Nagai M., et al. Body mass, tobacco smoking, alcohol drinking and risk of cancer of the small intestine—A pooled analysis of over 500 000 subjects in the Asia Cohort Consortium. Annals of Oncology. 2011;23:1894–1898.

47. Kaerlev L., Teglbjaerg P.S., Sabroe S., Kolstad H.A., Ahrens W., Eriksson M., et al. Is there an association between alcohol intake or smoking and small bowel adenocarcinoma? Results from a European multi-center case–control study. Cancer Causes Control. 2000;11:791–797.

48. Chen C.C., Neugut A.I., Rotterdam H. Risk factors for adenocarcinomas and malignant carcinoids of the small intestine: Preliminary findings. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1994;3:205–207.

49. Kaerlev L., Teglbjaerg P.S., Sabroe S., et al. The importance of smoking and medical history for development of small bowel carcinoid tumor: a European population-based case-control study. Cancer Causes Control. 2002;13(1):27-34.

50. Wolk A., Gridley G., Svensson M., Nyrén O., McLaughlin J.K., Fraumeni J.F., Adami H.-O. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control. 2001;12:13–21.

51. Johansen C., Chow W.H., Jorgensen T., Mellemkjaer L., Engholm G., Olsen J.H. Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gall stones. Gut. 1996;39:439–443.

52. Perzin K.H., Bridge M.F. Adenomas of the small intestine: a clinicopathologic review of 51 cases and a study of their relationship to carcinoma. Cancer. 1981 Aug 1;48(3):799-819.

53. Neugut A.I., Santos J. The association between cancers of the small and large bowel. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 1993 Nov 1;2(6):551-3.

54. Scélo G., Boffetta P., Hemminki K., Pukkala E., Olsen J.H., Andersen A., et al. Associations between small intestine cancer and other primary cancers: An international population-based study. International journal of cancer. 2006;118(1), 89–196.

55. Ripley D., Weinerman B.H. Increased incidence of second malignancies associated with small bowel adenocarcinoma. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 1997;11(1):65-8.

56. Yamaguchi S., Ogata H., Katsumata D., Nakajima M., Fujii T., Tsutsumi S., Asao T., Sasaki K., Kuwano H., Kato H. Mutyh-associated colorectal cancer and adenomatous polyposis. Surgery Today. 2014 Apr 1;44(4):593-600.

57. Al-Tassan N., Chmiel N.H., Maynard J., Fleming N., Livingston A.L., Williams G.T., et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G: C→ T: A mutations in colorectal tumors. Nature Genetics. 2002 Feb 1;30

58. Maisonneuve P., Marshall B.C., Knapp E.A., Lowenfels A.B. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. Journal of the National Cancer Institute. 2013 Jan 16;105(2):122-9

59. P. Koch, F. del Valle, W.E. Berdel, N.A. Willich, B. Reers, W. Hiddemann, et al., German Multicenter Study Group Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma–results of the prospective

German Multicenter Study. Journal of Clinical Oncology. 2001;19(18):3874-3883.

60. K.M. Horton, E.K. Fishman Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis Journal of Computer Assisted Tomography. 2004;28(1):106-116.

61. Weiss NS, Yang CP. Incidence of histologic types of cancer of the small intestine. Journal of the National Cancer Institute. 1987 Apr;78(4):653-6.

62. Ciresi DL, Scholten DJ. The continuing clinical dilemma of primary tumors of the small intestine. The American Surgeon. 1995 Aug;61(8):698-702.

63. Halfdanarson T.R., McWilliams R.R., Donohue J.H., Quevedo J.F. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. The American Journal of Surgery. 2010 Jun 30;199(6):797-803.

64. Han S.L., Cheng J., Zhou H.Z., Guo S.C., Jia Z.R., Wang P.F. Surgically treated primary malignant tumor of small bowel: a clinical analysis. World Journal of Gastroenterology. 2010 Mar 28;16(12):1527-32.

65. Rodriguez-Bigas M.A., Vasen H.F., Lynch H.T., Watson P., Myrhøj T., Järvinen H.J., et al. Characteristics of small bowel carcinoma in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. Cancer. 1998 Jul 15;83(2):240-4.

66. Catena F., Ansaloni L., Gazzotti F., Gagliardi S., Di Saverio S., De Cataldis A., et al. Small bowel tumours in emergency surgery: specificity of clinical presentation. The ANZ Journal of Surgery. 2005 Nov;75(11):997-9.

67. McMillan D.C., Canna K., McArdle C.S. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. British Journal of Surgery. 2003; 90: 215–219.

68. Abramovitch R., Marikovsky M., Meir G., Neeman M. Stimulation of tumour growth by wound-derived growth factors. British Journal of Cancer. 1999; 79: 1392–1398.

69. Mynster T., Christensen I.J., Moesgaard F., Nielsen H.J. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. British Journal of Surgery. 2000; 87: 1553–1562.

70. Zonča P, Peteja M, Richter V, Vávra P, Ihnát P. Primární zhoubné nádory tenkého střeva [Primary malignant small bowel tumors]. Rozhledy v Chirurgii. 2016 Fall;95(9):344-349. Czech.

71. Aydin D., Sendur M.A., Kefeli U., Unal O.U., Tastekin D., Akyol M., et al. Evaluation of Prognostic Factors and Adjuvant Chemotherapy in Patients With Small Bowel Adenocarcinoma Who Underwent Curative Resection. Clinical Colorectal Cancer. 2017 Sep;16(3):220-227.

72. Huffman B.M., Jin Z., Yadav S., Patel S., Nagorney D.M., Truty M.J., et al. Novel Prognostic Factors in Resected Small Bowel Adenocarcinoma. Clinical Colorectal Cancer. 2019 Sep;18(3):218-225.

73. Bessette J.R., Maglinte D.D., Kelvin F.M., Chernish S.M. Primary malignant tumors in the small bowel: a comparison of the small-bowel enema and conventional followthrough examination. American Journal of Roentgenology. 1989 Oct 1;153(4):741-4.

74. Gourtsoyiannis N., Mako E. Imaging of primary small intestinal tumours by enteroclysis and CT with pathological correlation. European Radiology. 1997 Jun 1;7(5):625-42.

75. Buckley J.A., Fishman E.K. CT evaluation of small bowel neoplasms: spectrum of disease. Radiographics. 1998 Mar;18(2):379-92.

76. Buckley J.A., Siegelman S.S., Jones B., Fishman E.K. The accuracy of CT staging of small bowel adenocarcinoma: CT/pathologic correlation. Journal of Computer Assisted Tomography. 1997 Nov 1;21(6):986-91.

77. Buckley J.A., Jones B., Fishman E.K. Small bowel cancer. Radiologic Clinics of North America. 1997;35(2):381-402.

78. Mazzarolo S., Brady P. Small bowel capsule endoscopy: a systematic review. Southern Medical Journal. 2007 Mar 1;100(3):274-81.

79. Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y., Higashizawa T., Miyata T., Iino S., et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. Gastrointestinal Endoscopy. 2001 Feb 28;53(2):216-20.

80. May A., Nachbar L., Wardak A., Yamamoto H., Ell C. Double-balloon enteroscopy: preliminary experience in patients with obscure gastrointestinal bleeding or chronic abdominal pain. Endoscopy. 2003 Dec;35(12):985-91.

81. Suzuki T., Matsushima M., Okita I., Ito H., Gocho S., Tajima H., et al. Clinical utility of double-balloon enteroscopy for small intestinal bleeding. Digestive Diseases And Sciences. 2007 Aug 1;52(8):1914-9.

82. Cazzato I.A., Cammarota G., Nista E.C., Cesaro P., Sparano L., Bonomo V., et al. Diagnostic and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy (DBE) in a series of 100 patients with suspected small bowel diseases. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2007;39(5):483–487.

83. May A., Nachbar L., Pohl J., Ell C. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. The American journal of gastroenterology. 2007 Mar 1;102(3):527-35.

84. Miettinen M., Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. Seminars in Diagnostic Pathology, 2006;23(2):70–83.

85. Miettinen M., Sobin L.H., Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). Modern Pathology. 2000 Oct 1 ve 13(10):1134.

86. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Human Pathology. 2002 May 31 ve 33(5):459-65.

87. Gore R.M., Mehta U.K., Berlin J.W., Rao V., Newmark G.M. Diagnosis and staging of small bowel tumours. Cancer Imaging. 2006 Dec 29;6(1):209-12.

88. Balthazar E.J., Noordhoorn M., Megibow A.J., Gordon R.B. CT of small-bowel lymphoma in immunocompetent patients and patients with AIDS: comparison of findings. American Journal of Roentgenology. 1997 Mar ve 168(3):675-80. 90.

89. Levy A.D., Remotti H.E., Thompson W.M., Sobin L.H., Miettinen M. From the archives of the AFIP: gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. Radiographics. 2003 Mar ve 23(2):283-304. 91.

90. Burkill G.J., Badran M., Al-Muderis O., Meirion Thomas J., Judson I.R., Fisher C., et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. Radiology. 2003 Feb ve 226(2):527-32.

91. Hong X., Choi H., Loyer E.M., Benjamin R.S., Trent J.C., Charnsangavej C. Gastrointestinal stromal tumor: role of CT in diagnosis and in response evaluation and surveillance after treatment with imatinib. RadioGraphics. 2006 Mar ve 26(2):481-95.

92. Cronin C.G., Swords R., Truong M.T., Viswanathan C., Rohren E., Giles F.J., et al. Clinical utility of PET/CT in lymphoma. American Journal of Roentgenology. 2010 Jan ve 194(1):W91-103. 94.

93. Cronin C.G., Scott J., Kambadakone A., Catalano O.A., Sahani D., Blake MA., et al. Utility of positron emission tomography/CT in the evaluation of small bowel pathology. The British Journal of Radiology. 2012 Sep ve 85(1017):1211-21. 95.

94. Ullerich H., Franzius C.H., Domagk D., Seidel M., Sciuk J., Schober O., et al. 18F-Fluorodeoxyglucose PET in a patient with primary small bowel lymphoma: the only sensitive method of imaging. The American Journal of Gastroenterology. 2001 Aug 1 ve 96(8):2497. 96.

95. Mensink P.B., Haringsma J., Kucharzik T., Cellier C., Pérez-Cuadrado E., Mönkemüller K., et al. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. Endoscopy. 2007 Jul ve 39(07):613-5. 97.

96. Kita H., Yamamoto H., Yano T., Miyata T., Iwamoto M., Sunada K., et al. Double balloon endoscopy in two hundred fifty cases for the diagnosis and treatment of small intestinal disorders. Inflammopharmacology. 2007 Apr 22 ve 15(2):7.

97. Zhong J., Ma T., Zhang C., Sun B., Chen S., Cao Y., et al. A retrospective study of the application on double-balloon enteroscopy in 378 patients with suspected smallbowel diseases. Endoscopy. 2007 Mar ve 39(03):208-15. 99.

98. Imaoka H., Higaki N., Kumagi T., Miyaike J., Ohmoto M., Yamauchi K., et al. Characteristics of small bowel tumors detected by double balloon endoscopy. Digestive Diseases and Sciences. 2011 Aug 1 ve 56(8):2366.

99. Triester S.L., Leighton J.A., Leontiadis G.I., Fleischer D.E., Hara A.K., Heigh R.I., et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other

diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. The American Journal of Gastroenterology. 2005;100(11):2407–2418.

100. Liao Z., Gao R., Xu C., Li Z.S. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. Gastrointestinal Endoscopy. 2010 Feb 28;71(2):280-6.

101. Schwartz G.D., Barkin J.S. Small-bowel tumors detected by wireless capsule endoscopy. Digestive Diseases and Sciences. 2007 Apr 1;52(4):1026-30.

102. Bailey A.A., Debinski H.S., Appleyard M.N., Remedios M.L., Hooper J.E., Walsh A.J., et al. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule 62 endoscopy: a three-center Australian experience. The American Journal of Gastroenterology. 2006 Oct 1 ve 101(10):22.

103. Lewis B.S., Eisen G.M., Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. Endoscopy. 2005 Oct ve 37(10):960-5.

104. De Leusse A., Vahedi K., Edery J., Tiah D., Fery–Lemonnier E., Cellier C., et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding?. Gastroenterology. 2007 Mar 31 ve 132(3):855- 62.

105. Morgan D., Upchurch B., Draganov P., Binmoeller K.F., Haluszka O., Jonnalagadda S., et al. Spiral enteroscopy: prospective US multicenter study in patients with small-bowel disorders. Gastrointestinal Endoscopy. 2010;72(5):992–998.

106. Akerman P.A., Agrawal D., Cantero D., Pangtay J. Spiral enteroscopy with the new DSB overtube: a novel technique for deep peroral small-bowel intubation. Endoscopy. 2008 Dec ve 40(12):974-8.

107. Ian Reynolds, Paul Healy, Deborah A. Mcnamara, Malignant tumours of the small intestine, The Surgeon, Volume 12, Issue 5, 2014, Pages 263-270.

108. S.C. Kadakia, A. Parker, L. Canales Metastatic tumors to the upper gastrointestinal tract: endoscopic experience The American Journal of Gastroenterology. 1992;87(10):1418-1423

109. Domizio P., Owen R.A., Shepherd N.A., et al. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. The American Journal of Surgical Pathology. 1993; 17:429.

110. Papaxoinis G., Papageorgiou S., Rontogianni D., Kaloutsi V., Fountzilas G., Pavlidis N., et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). 2006;47(10):2140.

111. Lewis B.S., Eisen G.M., Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. Endoscopy. 2005 Oct ve 37(10):960-5.

112. Salem P., el-Hashimi L., Anaissie E., et al. Primary small intestinal lymphoma in adults. A comparative study of IPSID versus non-IPSID in the Middle East. Cancer. 1987;59(9):1670-1676.

113. I.P. Kema, E.G. de Vries, M.J. Slooff, B. Biesma, F.A. Muskiet. Serotonin, catecholamines, histamine, and their metabolites in urine, platelets, and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. Clinical Chemistry. 1994;40(1):86-95.

114. Koch P., del Valle F., Berdel W.E., Willich N.A., Reers B., Hiddemann W., et al; German Multicenter Study Group. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. Journal of Clinical Oncology. 2001 Sep 15;19(18):3861-73.

115. Z.M. Chen, H.L. Wang Alteration of cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression profile is uniquely associated with tumorigenesis of primary adenocarcinoma of the small intestine. The American Journal of Surgical Pathology. 2004;28(10):1352-1359.

116. Marnelli A. Bautista-Quach, Christopher D. Ake, Mingyi Chen, Jun Wang Gastrointestinal lymphomas: morphology, immunophenotype and molecular features. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2012;3(3):209-225

117. A. Rohatiner, F. d'Amore, B. Coiffier, D. Crowther, M. Gospodarowicz, P. Isaacson, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Annals of Oncology. 1994;5(5):397-400.

118. Erinn Downs-Kelly, Brian P. Rubin Gastrointestinal stromal tumors: molecular mechanisms and targeted therapies. Pathology Research International. 2011: p. 708596.

119. Wai Chin Foo, Bernadette Liegl-Atzwanger, Alexander J. Lazar Pathology of gastrointestinal stromal tumors Clinical Medicine Insights: Pathology. 2012;5:23-33.

120. Scott N. Pinchot, Kyle Holen, Rebecca S. Sippel, Herbert Chen Carcinoid tumors Oncologist, 2008;13(12):1255-1269.

121. V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster The gastrointestinal tract J.R. Turner (Ed.), Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Elsevier, Philadelphia, PA 19103-2899 (2010), pp. P786-P790

122. Dawson I.M., Cornes J.S., Morson B.C. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. British Journal of Surgery. 1961 Jul;49:80-9.

123. McLaughlin P.D., Maher M.M. Primary malignant diseases of the small intestine. American Journal of Roentgenology. 2013; 201:W9.

124. Gabos S., Berkel J., Band P., et al. Small bowel cancer in western Canada. International Journal of Epidemiology. 1993; 22:198.

125. DiSario J.A., Burt R.W., Vargas H., McWhorter W.P.. Small bowel cancer: epidemiological and clinical characteristics from a population-based registry. The American Journal of Gastroenterology. 1994; 89:699.

126. Garcia Marcilla J.A., Sanchez Bueno F., Aguilar J., Parrilla Paricio P. Primary small bowel malignant tumors. European Journal of Surgical Oncology. 1994; 20:630.

127. Michelassi F., Testa G., Pomidor W.J., et al. Adenocarcinoma complicating Crohn's disease. Diseases of the Colon & Rectum. 1993; 36:654.

128. Lynch H.T., Smyrk T.C., Lynch P.M., et al. Adenocarcinoma of the small bowel in lynch syndrome II. Cancer. 1989; 64:2178.

129. Türk Hematoloji Derneği Ekim 2020- Lenfoma Tanı ve Tedavi Kılavuzu (Sürüm 1.4).

130. Moertel C.G., Sauer W.G., Dockerty M.B., Baggenstoss A.H. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. Cancer. 1961; 14:901.

131. Saha S., Hoda S., Godfrey R., et al. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. Southern Medical Journal. 1989; 82:1501.

132. Howe J.R., Karnell L.H., Menck H.R., Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. Cancer. 1999; 86:2693.

133. Dasari A., Shen C., Halperin D., et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. The Journal of The American Medical Association Oncology. 2017; 3:1335.

134. Massironi S., Campana D., Partelli S., et al. Heterogeneity of Duodenal Neuroendocrine Tumors: An Italian Multi-center Experience. Annals of Surgical Oncologyogy. 2018;25:3200.

135. Hatzaras .I, Palesty J.A., Abir F., et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. The Archives of Surgery. 2007; 142:229.

136. Laskaratos F.M., Rombouts K., Caplin M., et al. Neuroendocrine tumors and fibrosis: An unsolved mystery? Cancer. 2017; 123:4770.

137. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Journal of Surgical Oncology. 2005; 89:151.

138. Halperin D.M., Shen C., Dasari A., Xu Y., Chu Y., Zhou S., et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. The Lancet Oncology. 2017 Apr;18(4):525-534.

139. Negoi I., Paun S., Hostiuc S., Stoica B., Tanase I., Negoi R.I., et al. Most small bowel cancers are revealed by a complication. Einstein (Sao Paulo). 2015 Oct-Dec;13(4):500-5.

140. Cooper M.J., Williamson R.C. Enteric adenoma and adenocarcinoma. World Journal of Surgery. 1985 Dec;9(6):914-20.

141. Sweetenham J.W., Mead G.M., Wright D.H., McKendrick J.J., Jones D.H., Williams C.J., et al. Involvement of the ileocaecal region by non-Hodgkin's lymphoma in adults: clinical features and results of treatment. British Journal of Cancer. 1989 Sep;60(3):366-9.

142. Inoue Y., Hayashi M., Satou N., Miyamoto Y., Hirokawa F., Asakuma M., et al. Prognostic clinicopathological factors after curative resection of small

bowel adenocarcinoma. The Journal of Gastrointestinal Cancer. 2012 Jun;43(2):272-8.

143. Maglinte D.D., O'Connor K., Bessette J., Chernish S.M., Kelvin F.M. The role of the physician in the late diagnosis of primary malignant tumors of the small intestine. The American Journal of Gastroenterology. 1991;86(3):304–308.

144. Devaney K., Jaffe E.S. The surgical pathology of gastrointestinal Hodgkin's disease. American Journal of Clinical Pathology. 1991; 95:794.

145. Howe J.R., Karnell L.H., Scott-Conner C. Small bowel sarcoma: analysis of survival from the National Cancer Data Base. Annals of Surgical Oncologyogy. 2001; 8:496.

146. Shimizu N., Kuramoto S., Mimura T., et al. Leiomyosarcoma originating in Meckel's diverticulum: report of a case and a review of 59 cases in the English literature. Surgery Today. 1997; 27:546.

147. Blanchard D.K., Budde J.M., Hatch G.F. 3rd, et al. Tumors of the small intestine. World Journal of Surgery. 2000; 24:421.

148. Farmer R.G., Hawk W.A. Metastatıc Tumors of the Small Bowel. Gastroenterology. 1964; 47:496.

149. DeMatteo R.P., Maki R.G., Agulnik M., et al. Gastrointestinal stromal tumor. In: American Joint Committee(AJCC) on Cancer Staging Manual, 8th edition, Chicago 2017. p.523.

150. Richie R.E., Reynolds V.H., Sawyers J.L. Tumor metastases to the small bowel from extra-abdominal sites. Southern Medical Journal. 1973; 66:1383.

151. Elsayed A.M., Albahra M., Nzeako U.C., Sobin L.H. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients. The American Journal of Gastroenterology. 1996; 91:1001.

152. Lens M., Bataille V., Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. Lancet Oncology. 2009; 10:516.

153. Raghav K., Overman M.J. Small bowel adenocarcinomas--existing evidence and evolving paradigms. Nature Reviews Clinical Oncology. 2013; 10:534.

154. Coit D.G., Kelsen D., Tang L.H., et al. Small Intestine. In: American Joint Committee(AJCC) on Cancer Staging Manual, 8th edition, Chicago 2017. p. 221.

155. Overman M.J., Hu C.Y., Wolff R.A., Chang GJ. Prognostic value of lymph node evaluation in small bowel adenocarcinoma. Cancer. 2010;116(23):5374-82.

156. Barnes G., Romero L., Hess K.R., Curley S.A. Primary adenocarcinoma of the duodenum: management and survival in 67 patients. Annals of Surgical Oncology. 1994 Jan 18 ve 1(1):73-8.

157. Overman M.J., Hu C.Y., Kopetz S., Abbruzzese J.L., Wolff R.A., Chang G.J. A population-based comparison of adenocarcinoma of the large and small intestine: insights into a rare disease. Annals of Surgical Oncology. 2012 May 1 ve 19(5):1439-45.

158. Bergsland E.K., Woltering E.A., Rindi G., et al. Neuroendocrine tumors of the duodenum and ampulla of Vater. In: American Joint Committee(AJCC) on Cancer Staging Manual, 8th edition, Chicago 2017. p.361.

159. Woltering E.A., Bergsland E.K., Beyer D.T., et al. Neuroendocrine tumors of the jejunum and ileum. In: In: American Joint Committee(AJCC) on Cancer Staging Manual, 8th edition, Chicago 2017. p.375.

160. Kim M.K., Warner R.R., Roayaie S., Harpaz N., Ward S.C., Itzkowitz S., et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. Journal of Clinical Oncology. 2013 Oct 20;31(30):3776-81.

161. Klimstra D.S., Kloppell G., La Rosa S., Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019. p.16.

162. Strosberg J., Nasir A., Coppola D., Wick M., Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Human Pathology. 2009 Sep;40(9):1262-8.

163. Roxburgh C.S., Horgan P.G., McMillan D.C. The perioperative immune/inflammatory insult in cancer surgery: Time for intervention? Oncoimmunology. 2013 Dec 1;2(12):e27324.

164. Park J.H., Roxburgh C.S., McMillan D.C. Comment on 'Tumour-infiltrating inflammation and prognosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis'. British Journal of Cancer. 2014 Dec 9;111(12):2372.

165. Park J.H., Ishizuka M., McSorley S.T., Kubota K., Roxburgh C.S.D., Nagata H., et al. Staging the tumor and staging the host: A two centre, two country comparison of systemic inflammatory responses of patients undergoing resection of primary operable colorectal cancer. The American Journal of Surgery. 2018 Sep;216(3):458-464.

166. Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. Yonago Acta Medica. 2014 Jun;57(2):65-72.

167. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nature Immunology. 2002 Nov;3(11):991-8.

168. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The three Es of cancer immunoediting. Annual Review of Immunology. 2004;22:329-60.

169. Nakano O., Sato M., Naito Y., Suzuki K., Orikasa S., Aizawa M., et al. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. Cancer Research. 2001 Jul 1;61(13):5132-6.

170. Zhang L., Conejo-Garcia J.R., Katsaros D., Gimotty P.A., Massobrio M., Regnani G., et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial

ovarian cancer. The New England Journal of Medicine. 2003 Jan 16;348(3):203-13.

171. Sato E., Olson S.H., Ahn J., Bundy B., Nishikawa H., Qian F., et al. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005 Dec 20;102(51):18538-43.

172. Galon J., Costes A., Sanchez-Cabo F., Kirilovsky A., Mlecnik B., Lagorce-Pagès Cet al. Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science. 2006 Sep 29;313(5795):1960-4.

173. Pagès F., Kirilovsky A., Mlecnik B., Asslaber M., Tosolini M., Bindea G., et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009 Dec 10;27(35):5944-51.

174. Kundu J.K., Surh Y.J. Inflammation: gearing the journey to cancer. Mutation Research. 2008 Jul-Aug;659(1-2):15-30.

175. Fujita S., Teramoto T., Watanabe M., Kodaira S., Kitajima M. Anastomotic leakage after colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence and poor prognosis. Japanese Journal of Clinical Oncology. 1993; 23: 299–302.

176. Petersen S., Freitag M., Hellmich G., Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. The International Journal of Colorectal Disease. 1998; 13: 160–163.

177. Bell S.W., Walker K.G., Rickard M.J., Sinclair G., Dent O.F., Chapuis P.H. et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. British Journal of Surgery. 2003; 90: 1261–1266.

178. Walker K.G., Bell S.W., Rickard M.J., Mehanna D., Dent O.F., Chapuis P.H., et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. Annals of Surgery. 2004; 240: 255–259.

179. Nielsen H.J., Christensen I.J., Sorensen S., Moesgaard F., Brunner N. Preoperative plasma plasminogen activator inhibitor type-1 and serum C-reactive protein levels in patients with colorectal cancer. The RANX05 Colorectal Cancer Study Group. Annals of Surgical Oncologyogy. 2000; 7: 617–623.

180. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2001; 357: 539–545.

181. Sautès-Fridman C., Petitprez F., Calderaro J., Fridman W.H. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy. Nature Reviews Cancer. 2019 Jun;19(6):307-325.

182. Schumacher T.N., Thommen D.S. Tertiary lymphoid structures in cancer. Science. 2022 Jan 7;375(6576):eabf9419.

183. Zhang Q., Wu S. Tertiary lymphoid structures are critical for cancer prognosis and therapeutic response. Frontiers in Immunology. 2023 Jan 11;13:1063711.

184. Rodriguez A.B., Engelhard V.H. Insights into Tumor-Associated Tertiary Lymphoid Structures: Novel Targets for Antitumor Immunity and Cancer Immunotherapy. Cancer Immunology Research. 2020 Nov;8(11):1338-1345.

185. Engelhard V.H., Rodriguez A.B., Mauldin I.S., Woods A.N., Peske J.D., Slingluff C.L. Immune Cell Infiltration and Tertiary Lymphoid Structures as Determinants of Antitumor Immunity. Journal of Immunology. 2018;200:432–42.

186. Goslin R., Steele G. Jr., Macintyre J., Mayer R., Sugarbaker P., Cleghorn K., et al. The use of preoperative plasma CEA levels for the Stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. Annals of Surgery. 1980 Dec;192(6):747-51.

187. Sugarbaker P.H.. Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. Annals of Surgery. 1976 Dec;184(6):752-7.

188. Sugarbaker P.H., Skarin A.T., Zamcheck N. Patterns of serial CEA assays and their clinical use in management of colorectal cancer. Journal of Surgical Oncology. 1976;8(6):523-37.

189. Overman M.J., et al. NCCN Guidelines Insights: Small Bowel Adenocarcinoma, Version 1.2020. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020;18(5):527-534.

190. Poultsides G.A., Huang L.C., Cameron J.L., Tuli R., Lan L., Hruban R.H., et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. Annals of Surgical Oncology. 2012 Jun;19(6):1928-35.