

Kemik Metastazlı Duodenal Adenokarsinom, Olgu Sunumu

DUODENAL ADENOCARCINOMA WITH BONE METASTASIS, CASE REPORT

*Dr. Serdar SÜRENKÖK, *Dr. Görkem AKSU, **Dr. Müjdat BALKAN, *Dr. Murat BEYZADEOĞLU,
***Dr. Ahmet ÖZET

*GATA Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, **GATA Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
***GATA Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

İnce bağırsak adenokarsinomları oldukça nadir görülen tümörlerdir. Duedonum; incebağırsak adenokarsinomlarının en sık gözleendiği bölge olup, geniş serilerde bu oran yaklaşık 48% olarak bildirilmektedir. Prognostik faktörler incelendiğinde; sağkalımı negatif etkileyen faktörler olarak pozitif cerrahi sınır, ektramural venöz yayılım, lenf nodu metastazı, az diferansiye tümör, derin tümöral invazyon ve Crohn hastalığı öyküsü tesbit edilirken, adjuvan kemoradyoterapi uygulanmasının sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda >75 yaş, yetersiz cerrahi, ileri evre ve duedonum yerleşiminin prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bugün için standart tedavi cerrahidir. Adjuvan kemoterapi uygulanması vaka yayınlarında, bizim vakamızda da gözleendiği üzere umut verici sonuçlar vermekte ancak bu sonuçlar prospektif randomize çalışmalar ile desteklenmediği için halen standart tedavi olarak önerilmemektedir.

Vakamız duedonal adenokarsinom tanısı ile Whipple operasyonu yapılmış bayan hastadır. Postoperatif 6 kür 5-Fluorourasil ve Lökoverin'den oluşan kemoterapi uygulanmıştır. Yaklaşık 3 yıl süreyle hastalısız olarak takip edilen hastada, 3.yılın sonunda kemik metastazı gelişmiştir. Amacımız kemik metastazlı bu vaka ile birlikte oldukça nadir görülen bu bölge tümörleri ile ilgili literatürdeki çalışmaları değerlendirmek ve tedavi seçeneklerini gözden geçirmektir.

Anahtar Sözcükler: İnce bağırsak adenokarsinomu, duedonum tümörü, kemoterapi, kemik metastazı, radyoterapi

SUMMARY

Small bowel adenocarcinoma is a relatively rare malignancy. Only limited information is available on the incidence, prognosis, and the role of chemotherapy and radiotherapy in the treatment of this disease. Duodenal adenocarcinoma accounts for more than 48% of all cases of small bowel adenocarcinoma. Resectability is the key prognostic factor, along with age, performance status, tumor location, and presence of distant metastasis. Although the activity of 5-FU-based regimens has been documented in case reports, the assessment of clinical benefit is hindered by the lack of prospective, randomized data.

Here, we present a rare case of duodenal adenocarcinoma with bone metastasis managed with surgery, postoperative chemotherapy and radiotherapy and related literature review.

Key words : Small bowel adenocarcinoma, duedonal tumour, bone metastasis, chemotherapy, radiotherapy

OLGU SUNUMU

Elli-dört yaşında bayan olgu 2000 yılının aralık ayı içinde karın ve lomber bölgede ağrı yakınmaları ile GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine başvurdu. Yapılan fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmadı. Ocak 2001 tarihinde yapılan abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde intra ve

ekstrahepatik safra yollarında hafif derecede genişleme ile duodenum 2. kısmında yaklaşık 4-5 cm'lik bir segment boyunca, pankreas başında belirgin kitle etkisi yapmayan diffüz duvar kalınlaşması tesbit edildi. Özefagoduodenoskopi ile duodenumda darlık yapan kitleden alınan biopsi sonucu invaziv adenokarsinom tanısı kondu. Daha sonra CEA, CA 19-9, CA 15-3, AFP'den oluşan tümör belirteçlerine bakıldı ve normal sınırlar içinde

olduğu görüldü. Ocak 2001 tarihinde Whipple operasyonu (distal gastrektomi + parsiyel pankrektomi + duodenektomi + gastrojejunostomi + pankreatiojejunostomi + kolesistektomi + koledokojejunostomi) uygulandı. Postoperatif patoloji incelemede pankreas'a invazyon yapmış, duodenum yerleşimli orta derecede differansiye adenokarsinoma saptandı. Postoperatif dönemde gastrojejunostomi anatomoz bölgesinde gelişen obstrüksiyon nedeni ile Şubat 2001 tarihinde yeniden opere edilen olguya Roux-Y gastrojejunostomi operasyonu uygulandı. Daha sonra GATA Haydarpaşa Tıbbi Onkoloji kliniğinde olguya 5-florourasil (5-FU), (425 mg/m²/gün, 1. ve 5 günler) ve Lökoverin'den (20 mg/m²/gün, 1. ve 5. günler) oluşan 6 kür kemoterapi uygulanmıştır.

Yaklaşık 2.5 yıl süreyle takiplerinde yineleme veya uzak metastaz bulgusu saptanmayan hastanın bel ağrısı yakınması üzerine çekilen lomber bölge direkt grafisinde sağ sakroiliak bölgede şüpheli litik görünüm tespit edildi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde ise (TVKS) çekilmiştir. Metastazla uyumlu olarak sağ sakroiliak bölgede fokal aktivite artışı tesbit edildi ve Haziran 2004 tarihinde palyasyon amaçlı 30 Gy radyoterapi uygulandı. Tedavi bitiminde ağrılarında belirgin azalma gözlenen olgunun 3 ay sonra yapılan kontrolünde ise ağrı yakınmalarının tamamen kaybolduğu saptandı. Kontrol amaçlı çekilen TVKS' de de yeni metastatik lezyon gözlenmedi ve önceden hiperaktif olan alanlar hipoaktif olarak tesbit edildi.. Abdominopelvik BT ve AC grafilerinde de patoloji saptanmayan hasta halen düzenli olarak kontrollerine devam etmektedir.

TARTIŞMA

İnce bağırsak adenokarsinomları tanı ve tedavisinde zorluklarla karşılaşılan ender görülen malignitelere. Surveillance, Epidemiology ve End-Results (SEER) kanser kayıtlarının katkıları son veri analizlerinden 1998 yılından beri ince bağırsak adenokarsinomlu 4500 yeni olgu saptanmıştır^(1,2). Primer adenokarsinoma ince bağırsağın en yaygın histolojik alt tipi olup olguların % 40'ında görülür. Karsinoid tümörler ikinci sıklıkla olguların % 36'sında görülür⁽¹⁾. İnce bağırsak adenokarsinomlarının patogenezi ile ilgili veriler yetersizdir. Bilinen en önemli risk faktörü Crohn hastalığıdır. Neugut ve arkadaşları familial adenomatöz polipozis, çölyak sprue, kistik fibrozis ve peptik ülser hastalığında risk faktörü olabileceğini ifade

etmiştir^(3,4,5). Bazı araştırmacılar ince bağırsak adenokarsinomunun görülme sıklığının kolon kanseri ile doğrusal bir korelasyon gösterdiğini iddia etmişlerdir^(5,6). Chow ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kırmızı et tütsülenmiş yiyecekler ve tuzdan zengin yiyeceklerin risk faktörü olabileceğini ifade etmiştir⁽⁷⁾. Negri ve arkadaşları ise unlu yiyecekler, pirinç şeker ile doğrudan ilişkili kahve, meyve ve sebze ters ilişkili olabileceğini savunmuştur⁽⁸⁾.

İnce bağırsak adenokarsinomları klinik belirtileri ve tanısı genellikle gecikmeli olur. Bu süre ortalama 6 ile 8 aydır^(9,10). Bunun başlıca sebebi endoskopik muayenede özellikle duodenum distali ucunda lezyonların yeterince değerlendirilmemesidir. Direkt radyogramlarda da tümörün görünlmesi oldukça zordur. Yapılan birçok çalışmada cerrahi müdahale yapılan olguların % 40-65'ine küratif rezeksiyon uygulanmış 5 yıllık sağkalım rezeksiyon uygulanan olgularda % 40-60 iken rezeksiyon yapılmayan olgularda bu oran % 15-30 olarak saptanmıştır^(11,12).

Duedonal adenokarsinomların tedavisinde asıl tedavi olan cerrahiden sonra uygulanan kemoterapi ve radyoterapi ile başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Kemoterapinin rolü hastalığın nadir görülmesi nedeni ile oldukça az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir^(13,14).

İnce bağırsak adenokarsinomları oldukça nadir görülen tümörlerdir. Duedonum; incebağırsak adenokarsinomlarının en sık gözleendiği bölge olup, geniş serilerde bu oran yaklaşık 48% olarak bildirilmektedir. Bunu % 23 oranında jejunum ve %16 oranında ileum tümörleri izler⁽¹⁾. Howe ve arkadaşlarının; incebağırsak adenokarsinomlu 4995 olguyu içeren incelemesinde bu tümörlerin yaşlılarda daha fazla görüldüğü ve duodenum yerleşimli olanlarda 5 yıllık sağkalım oranlarının daha düşük olduğu tesbit edilmiştir. Daha iyi sağkalımın uygulanan cerrahi teknik ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiş ve hasta yaşının sağkalım ile ilişkili tek faktör olduğu bulunmuştur. Hiroyuki ve arkadaşları tarafından duedonal adenokarsinoma ve kemik metastazı tanısı almış bir hastanın incelenmesi sonucunda; hastanın kemik metastazının tesbitinden yaklaşık 4 ay sonra multipl akciğer metastazları nedeniyle öldüğü bildirilmiştir⁽²⁶⁾. Ölümdeki rölatif risk 75 yaşın üzerindeki hastalarda 1.8 kat daha fazladır⁽¹⁵⁾. İnce bağırsak adenokarsinomlu 100 hasta üzerinde yapılan bir Fransız çalışmasında ise küratif rezeksiyon yapılan olgularda 5 yıllık sağkalım oranları, lenf nodu tu-

tulumu olanlarda % 63 iken, lenf nodu tutulumu olmayanlarda % 52 olarak bulunmuştur. Sağkalım oranları serozal tutulum olanlarda % 57, tutulum olmayanlarda % 53, orta-iyi derece diferansiye tümörlerde % 56, kötü diferansiye tümörlerde ise % 40 olarak saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Yapılan çalışmalar hastalığın görülme sıklığının 40 yaşın üzerinde daha sık olduğunu ortaya koymuştur^(15,17).

Yakın zamanda yayınlanmış serilerde geçmiş seriler ile uyumlu olarak duodenal adenokarsinomlarda ortanca sağkalımın jejunum ve ileum yerleşimli adenokarsinoma göre daha kısa olduğu saptanmıştır (18 ay / 26 ay). Bouthaina ve arkadaşlarının 217 hastayı içeren serisinde duodenal adenokarsinomlu olgularda sağkalımın, distal yerleşimli (jejunum ve ileum) olgulara göre daha düşük olduğu tesbit edilmiştir. Bunun nedeni olarak ise; duodenal tümörlü hastaların ortalama yaşlarının daha yüksek olması, %69'nun tanısında evre III olması ve Whipple operasyonuna bağlı morbidite olarak gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

Evre I ve III olgularda uygun cerrahi teknikler ile daha iyi sağkalım elde etmek mümkündür. Ancak ince bağırsak adenokarsinomlarında radikal cerrahi yöntemler uygulamak cerrahi sonrası geride kalan ince bağırsak ve çıkan kolonun kan akımını önemli oranda azalttığından oldukça zordur. Ancak son çalışmalarda Whipple operasyonuna bağlı ölümlerin oldukça azaldığı ve yaklaşık ortaya konmuştur % 1.3 ila % 5 arasında değiştiği gösterilmiştir^(18,19,20). İnce bağırsak adenokarsinomlu olgularda erken evrede tanı konulması sağkalımı etkileyen en önemli faktördür. Bunun nedeni ise radikal cerrahiye hazırlayıcı olmasıdır. Radikal cerrahi uygulanan olguların büyük çoğunluğunda ölüm nedeni uzak metastaz olduğu için adjuvan kemoterapi uygulanması gündeme gelmiştir. Ancak bu tümörler oldukça nadir görüldüklerinden literatürde adjuvan tedavilerin incelendiği kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Crawley ve arkadaşları lokal ileri ince bağırsak adenokarsinomu tanılı 8 hastayı 5-FU infüzyonu ile tedavi etmiş ve genel yanıt oranını % 37.5 olarak bildirmişlerdir. Genel sağkalım 13 ay olarak bulunurken, hastalısız sağkalım ise 7.8 ay olarak bildirilmiştir⁽²²⁾. M.D Anderson hastanesinde 30 yıl içinde kemoterapi uygulanan 14 ince bağırsak adenokarsinomu vakası incelendiğinde ise; en çok kullanılan ilaçların 5-FU, Adriamisin, Mitomisin C ve nitrozüre olduğu gözlenmiştir. Hiçbir hastada tam yanıt elde edilememiş, sadece 1 hastada parsiyel yanıt tesbit edilmiştir. Tek başına kemoterapi

uygulanan bu hastalarda ortalama sağkalım ise 9 ay olarak bulunmuştur⁽²³⁾. 37 hastanın prognostik faktörler açısından incelendiği bir başka çalışmada ise; sağkalımı negatif etkileyen faktörler olarak pozitif cerrahi sınır, ektramural venöz yayılım, lenf nodu metastazı, az diferansiye tümör, derin tümoral invazyon ve Crohn hastalığı öyküsü tesbit edilirken, adjuvan kemoradyoterapi uygulanmasının sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Kumar ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan literatür taramasında; kötü prognostik faktörler olarak >75 yaş, yetersiz cerrahi, ileri evre ve duodenal yerleşimi tesbit edilmiş, adjuvan kemoterapi uygulanmasının vaka yayınlarında, bizim vakamızda da gözlendiği üzere umut verici sonuçlar verdiği ancak bu sonuçların prospektif randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir⁽²⁵⁾.

Sonuç olarak; ince bağırsak yerleşimli adenokarsinomlar ve kemik metastazları oldukça nadir gözlenen ve bugün için standart tedavi olarak geniş cerrahi eksizyon ve kemik metastazı için radyoterapi uygulanması önerilen bir tümör grubudur. Vaka yayınlarında primer duodenal tümörler için adjuvan kemoterapi ile olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da, prospektif randomize bir çalışma olmadığından bu tedaviler standart olarak önerilmemektedirler. Ancak tam bir cerrahi rezeksiyon yapılamayan veya yineleme olmamış hastalarda kemoterapi mutlaka gündeme gelmelidir.

Standart tedavi ve kemoterapi rejimlerinin belirlenebilmesi için halen randomize çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chow JS, Chen CC, Ahsan H, Neugut AI. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol.* 1996; 25: 722-728. Links
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999; 49: 8-31. Links
3. Lashner BA. Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1992; 37: 1179-1184. Links
4. Persson PG, Karlen P, Bernell O, et al. Crohn's disease and cancer: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 1994; 107: 1675-1679. Links
5. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, Mukherjee R, Arber N. The epidemiology of cancer of small bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7: 243-251. Links
6. Lowenfels AB. Why are small-bowel tumours so rare? *Lancet.* 1973; 1: 24-26. Links
7. Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK, Hsing AW, Chi-

- en HT, Blot WJ. Risk factors for small intestine cancer. *Cancer Causes Control*. 1993; 4: 163-169. Links
8. Negri E, Bosetti C, La Vecchia C, Fioretti F, Conti E, Franceschi S. Risk factors for adenocarcinoma of the small intestine. *Int J Cancer*. 1999; 82: 171-174. Links
 9. Zollinger RM Jr. Primary neoplasms of the small intestine. *Am J Surg*. 1986; 151: 654-658. Links
 10. Wilson JM, Melvi DB, Gray GF, Thorbjarnarson B. Primary malignancies of the small bowel: a report of 96 cases and review of the literature. *Ann Surg*. 1974; 180: 175-179. Links
 11. Bauer RL, Palmer ML, Bauer AM, Nava HR, Douglass HO Jr. Adenocarcinoma of the small intestine: 21-year review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 1994; 1: 183-188. Links
 12. Rose DM, Hochwald SN, Klimstra DS, Brennan MF. Primary duodenal adenocarcinoma: a ten-year experience with 79 patients. 1996; 183: 89-96. Links
 13. Ouriel K, Adams JT. Adenocarcinoma of the small intestine. *Am J Surg*. 1984; 147: 66-71. Links
 14. Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer*. 1984; 53: 23-25. Links
 15. Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on Cancer and American Cancer Society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer*. 1999; 86: 2693-2706. Links
 16. Veyrieres M, Baillet P, Hay JM, Fingerhut A, Bouillot JL, Julien M. Factors influencing long-term survival in 100 cases of small intestine primary adenocarcinoma. *Am J Surg*. 1997; 173: 237-239. Links
 17. Bouthaina S, Dabaja, Dima Suki, Barbara Pro, Mark Bonen, Jaffer Ajani. Adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer*. 2004; 101: 518-526. Links
 18. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. Effect of pre-operative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg*. 2001; 234: 47-55. Links
 19. Millikan KW, Deziel DJ, Silverstein JC, et al. Prognostic factors associated with resectable adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Am Surg*. 1999; 65: 618-623; discussion 623-624. Links
 20. Schwarz RE, Keny H, Ellenhorn JD. A mortality-free decade of pancreatoduodenectomy: is quantity? *Am Surg*. 1999; 65: 949-954. Links
 21. Lieberman PW, Kilburn H, Lindsey M, Brennan MF. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg*. 1995; 222: 638-645. Links
 22. Crawley C, Ross P, Norman A, Hill A, Cunningham D. The Royal Marsden experience of a small bowel adenocarcinoma treated with protracted venous infusion 5-fluorouracil. *Br J Cancer*. 1998 Aug; 78(4): 508-10.
 23. Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR: Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer*. 1984 Jan 1; 53(1): 23-5.
 24. Abrahams NA, Halverson A, Fazio VW et al: Adenocarcinoma of the small bowel: a study of 37 cases with emphasis on histologic prognostic factors. *Dis Colon Rectum*. 2002 Nov; 45(11): 1496-502
 25. Kummar S, Ciesielski TE, Fogarasi MC: Management of small bowel adenocarcinoma. *Oncology (Hunt ingt)*. 2002 Oct;16(10):1364-9; discussion 1370, 1372-3.
 26. Futani H, Kamae S, Atsui K et al: Successful limb salvage of pathological fracture of the distal tibia caused by cancer metastasis. *J Orthop Sci* 2002, 7: 262-266.