



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GAZİANTEP YÖRESİNDEKİ KOLANJİOKARSİNOM
OLGULARININ DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hüseyin Fehmi VURAL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet KORUK**

Ekim – 2008

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GAZIANTEP YÖRESİNDEKİ KOLANJİOKARSİNOM
OLGULARININ DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hüseyin Fehmi VURAL
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mehmet KORUK**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GAZİANTEP YÖRESİNDEKİ KOLANJİOKARSİNOM OLGULARININ
DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Dr. Hüseyin Fehmi VURAL

30.10.2008

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza)
Prof.Dr.Celalettin USALAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)
Doç.Dr.Mehmet KORUK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

- 1. Prof.Dr. Celalettin USALAN**
- 2. Prof.Dr. Mustafa ARAZ**
- 3. Doç.Dr. Mehmet KORUK**
- 4. Doç.Dr. Mustafa NAMIDURU**
- 5. Prof. Dr. Mehmet AKSOY**

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı hazırlayan ve araştırmanın planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda bana danışmanlık yaparak yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç.Dr.Mehmet KORUK'a, İç Hastalıkları A.D. Başkanı Prof.Dr.Celalettin USALAN'a, çalışma arkadaşlarıma ve beni büyütüp bu aşamaya getiren aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr.Hüseyin Fehmi VURAL
Gaziantep-2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	V
KISALTIMA LİSTESİ.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hiler Bölge Anatomisi ve Düzlem Sistemi.....	2
2.1.1.Düzlem Sistemi.....	2
2.1.2.Hiler Bölge Anatomisi.....	3
2.1.3.Kaudat Lob ve Medial Segment Dalları.....	4
2.1.4.Hiler Bölgedeki Portal Ven Dallarının Anatomisi.....	5
2.1.5.Hiler Bölgedeki Safra Duktuslarının Anatomisi.....	6
2.1.5.1. Sağ Hepatik Duktus.....	6
2.1.5.2 Sol Hepatik Duktus.....	6
2.1.6.Hepatik Arterlerin Hiler Bölgedeki Anatomisi.....	7
2.2.Safra Yolu Tıkanıklığı Fizyopatolojisi.....	7
2.3.Sınıflama.....	9
2.4.Görülme Sıklığı ve Etyoloji.....	11
2.5.Patoloji.....	13
2.6.Yayılm.....	15
2.6.1.Bilier Ağaç Boyunca Longitudinal Tümör Yayılmı.....	15
2.6.2. Safra Yolunun Vertikal İnvazyonu.....	15
2.7.Klinik Bulgular.....	16
2.8.Laboratuar.....	16
2.9.Moleküller Çalışmalar.....	17

2.10.Biyopsi ve Sitoloji.....	20
2.11.Evreleme.....	20
2.12.Radyolojik Değerlendirme.....	23
2.12.1. Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.12.2. Görüntüleme Bulguları.....	25
2.12.2.1. Kitle Oluşturan Tip.....	25
2.12.2.2. Periduktal İnfiltran Tip.....	25
Duktal Yayılımın Değerlendirilmesi	26
2.12.2.3. İntraduktal Polipoid Tip.....	28
2.13.Tedavi.....	28
2.13.1.Cerrahi Rezeksiyon.....	28
2.13.2.Kemoterapi.....	29
2.13.3.Radyoterapi.....	30
2.13.4.Transplantasyon.....	30
2.13.5.Palyatif Tedavi.....	31
2.13.6.Cerrahi Palyasyon.....	31
2.13.7.Biliyer Stentleme.....	31
2.13.8.Fotodinamik Terapi (FDT).....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. ULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. KAYNAKLAR.....	59

ÖZET

Gaziantep Yöresindeki Kolanjiokarsinom Olgularının Demografik ve Klinik Özellikleri

Dr.Hüseyin Fehmi VURAL

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Mehmet KORUK

Ekim 2008, 70 sayfa

Bu çalışmada son 5 yıl içinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde kolanjiokarsinom tanısı alan hastaların demografik özellikleri, klinik seyirleri ve surveyleri ortaya koymak amacıyla kayıtları retrospektif olarak incelendi. Bu süre zarfında kliniğimizde kolanjiokarsinom tanısı alan 52 hastanın kayıtlarına ulaşılabildi.

Hastaların 27'si erkek (%51.9), 25'i bayandı (%48.07) ve kadın/erkek oranı 0.92 idi. Yaş ortalaması toplam 65.79 ± 12.77 olup erkeklerde 62.18 ± 13.55 kadınlarda ise 69.57 ± 10.97 bulundu. En sık görülen semptom (%86.5) sarılık, ikinci sıklıkta kaşıntı (%30.7) idi.

Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre 11 olgu Tip 1, 15 olgu Tip 2, 6 olgu Tip 3a, 14 olgu Tip 3b, 6 olgu Tip 4 olarak sınıflandırıldı. Burke T evreleme sistemine göre 27 olgu T1, 8 olgu T2, 17 olgu T3 olarak sınıflandırıldı.

22 hastaya cerrahi işlem yapıldı. Yalnızca safra yolu rezeksiyonu 8 olguya, karaciğer rezeksiyonu ile birlikte safra yolu rezeksiyonu 14 olguya uygulandı. Karaciğer ve safra yolu rezeksiyonu ile birlikte; ek olarak pankreatikoduodenektomi 1, antrektomi 1, kaudat lobektomi 5 olguya uygulandı.

Histopatolojik grade değerlendirmede; 7 olgu grade 1, 10 olgu grade 2, 5 olgu grade 3 olarak değerlendirildi. Tümörün safra yolu serozasına infiltrasyonu 20 olguda (pT2), lenf nodu metastazı (N1) 18 olguda, perinöral invazyon 12 olguda, vasküler invazyon 7 olguda, lenfatik invazyon 3 olguda, karaciğer invazyonu 10 olguda, antrum invazyonu 1 olguda, pankreas invazyonu 1 olguda görüldü.

TNM evreleme sistemine göre Evre 1a (7 olgu), Evre 1b (11 olgu), Evre 2a (12 olgu), Evre 2b (9 olgu), Evre 3 (3 olgu) ve Evre 4 (10 olgu) olarak evrelendirildi. Morbidite ve mortalite oranları %77 ve %57 idi.

Tüm olgularda ortalama yaşam süresi 9 ay olarak hesaplandı. Karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda ortalama yaşam süresi 16 ay idi ve safra yolu rezeksiyonu uygulananlardan (ortalama yaşam süresi 8 ay) daha uzundu. Yaşam süresi üzerine etkili faktörlerin analizinde rezeksiyon tipi, negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon ve perinöral invazyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç olarak; yöremizdeki KKA olgularının ileri yaşlarda ortaya çıktığı, cinsiyet farkının olmadığı ve tanı konulduğunda çoğunluğunun inoperabl olup sarılığın ana şikayet olduğu, sağkalım üzerine en etkili yöntemin cerrahi rezeksiyon tedavisi olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Kolanjiokarsinom, Prognostik faktörler

ABSTRACT**Demographic and Clinical Characteristics of Cholangiocarcinoma Cases in Gaziantep District****Dr.Hüseyin Fehmi VURAL****Residency Thesis, Department of Internal Medicine****Supervisor: Assoc.Prof.MD.Mehmet KORUK****October 2008, 70 pages**

In this study the records of the patients diagnosed with cholangiocarcinoma at Gaziantep University, Faculty of Medicine, Gastroenterology Clinic in last 5 years were retrospectively analysed to display the demographic characteristics, clinical progress and surveys of the patients. During this time out of all patients diagnosed with cholangiocarcinoma in our clinic we could reach the records of 52 patients.

27(51.9%) of the patients were male and 25(48.07%) of them were female and male/female rate was 0.92. Total average age is 65.79 ± 12.77 and this was 62.18 ± 13.55 in men and 69.57 ± 10.97 in women. The most common symptom was jaundice(86.5%) and the second one was pruritus(30.7%).

According to modified Bismuth Corlette classification the cases was categorized as, 11 cases type 1, 15 cases type 2, 6 cases type 3a, 14 cases type 3b, 6 cases type 4. According to Burke T staging system the cases were categorized as: 27 cases T1, 8 cases T2, 17 cases T3.

Surgical operation was applied to 22 patients. Only bile duct resection was applied to 8 cases, bile duct resection with liver resection was applied to 14 cases. With liver and bile duct resection by way of addition pancreaticoduodenectomy was applied to 1 case, antrectomy was applied to 1 case and caudal lobectomy was applied to 5 cases.

In histopathologic grade assessment 7 cases were rated as grade 1, 10 cases were rated grade 2 and 5 cases were rated as grade 3. Infiltration of tumour to bile duct serous was observed in 20 cases (pT2), lymph node metastasis (N1) was observed in 18 cases, perineural metastasis was observed in 12 cases, vascular metastasis was observed in 7 cases, lymphatic metastasis was observed in 3 cases, liver metastasis was observed in 10 cases, antrum metastasis was observed in 1 case and pancreas metastasis was observed in 1 case.

According to TNM staging system 7 cases were rated as phase 1a, 11 case as phase 1b, 12 cases as phase 2a, 9 cases as phase 2b, 3 cases as phase 3, and 10 cases as phase 4. Morbidity and mortality rates were 77% and 57%.

In all cases, average life span was calculated as 9 months. In patients who were treated with liver resection the average life span was 16 months and their life span was longer than the patients who were treated with bile duct resection (the average life span was 8 months). In the analysis of factors affecting the life span resection type, negative limited surgical resection and perineural metastasis were significant statistically ($p > 0.05$).

In conclusion, it is confirmed that in our district CCA cases are seen at advanced age, there's no difference in sexes, and when the patients are diagnosed most of them are inoperable, the main complaint is jaundice and the most efficient method on survival is surgical resection treatment.

Key words: Cholangiocarcinoma, Prognostic Factors

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa Feto Protein
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AJCC	: Amerikan Joint Commission on Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijen 19-9
CEA	: Karsinoembriyolik Antijen
DIA	: Digitized Image Analysis
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi
FDT	: Fotodinamik Terapi
FİSH	: Flourosance İn Situ Hybridization
5-FU	: 5-Fluorouracil
GGT	: Gama Glutamil Transpeptitaz
HCV	: Hepatit C Virüsü
IL-6	: İnterleukin-6
KC	: Karaciğer
KKA	: Kolanjiokarsinom
MR	: Magnetik Rezonans
MRCP	: Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PSC	: Primer Sklerozan Kolanjit
PTK	: Perkutan Transhepatik Kolanjiografi
Ro	: Negatif Sınırlı Cerrahi
TNM	: Tümör, Lenf nodu, Metastaz
USG	: Ultrasonografi
ÜK	: Ülseratif Kolit

TABLO LİSTESİ

Tablo no:	Sayfa no:
Tablo 1. Burke T Evreleme Sistemi.....	11
Tablo 2. Kolanjiokarsinom Etyolojisinde Rol Aldığı Düşünülen Faktörler.....	12
Tablo 3. Kolanjiokarsinomdaki Moleküller Değişiklikler.....	18
Tablo 4. Kolanjiokarsinomalarda safra ve serumda salgılanan tümör antijenleri ve ürünleri ...	19
Tablo 5. İntrahepatik KKA'nın AJCC göre TNM sınıflaması.....	20
Tablo 6. Ekstrahepatik KKA'nın AJCC göre TNM sınıflaması.....	21
Tablo 7. Safra Kanalı Kanserlerinin Radyolojik Unrezektabilite Kriterleri.....	28
Tablo 8. Semptomlar ve görülme sıklığı.....	35
Tablo 9. Ortalama laboratuvar değerleri.....	36
Tablo 10. Drenaj öncesi ve bilier drenaj sonrası ortalama bilirubin değerleri.....	36
Tablo 11. Safra yolları görüntüleme kullarılan yöntemler.....	40
Tablo 12. Biliyer drenaj yöntemleri ve uygulanma sıklığı.....	40
Tablo 13. ERCP'ye bağı gelişen komplikasyonlar ve görülme sıklığı.....	41
Tablo 14. Histopatolojik inceleme bulguları.....	43
Tablo 15. Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre olguların dağılımı.....	44
Tablo 16. Burke T evreleme sistemine göre olguların dağılımı.....	44
Tablo 17. Tüm olguların TNM sistemine göre evrelemesi.....	45
Tablo 18. Morbidite nedenleri ve görülme sıklığı.....	46
Tablo 19. Mortalite nedenleri ve görülme sıklığı.....	46
Tablo 20. Yaşam süresi ve prognostik faktörlerin Kaplan–Meier ile univariete analiz.....	48
Tablo 21. Prognostik faktörlerin cox regresion ile multivariete analizi.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no:	Sayfa no:
Şekil 1. Hiler Düzlem Sistemi.....	2
Şekil 2. Hiler bölgede portal ven, hepatik arter ve safra duktusu.....	3
Şekil 3. Kaudat lob duktus ve damarları.....	4
Şekil 4. Medial segment duktus ve dalları.....	5
Şekil 5. Kolanjikarsinomların sınıflandırılması.....	9
Şekil 6. Modifiye Bismuth Corlette Sınıflaması.....	10
Şekil 7. A-Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin görülme bölgeleri ve yüzdeleri. B-Makroskobik görünümleri.....	14
Şekil 8. Safra duktusu duvarında tümör derinliği.....	22
Şekil 9. Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu'na göre kolanjiokarsinomların morfolojik sınıflaması.....	23
Şekil 10. Bismuth Corlette Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olgumuzun BT görüntüsü	38
Şekil 11. Bismuth Corlette Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olgumuza ait MR kolanjiografi görüntüsü.....	38
Şekil 12. Bismuth Tip 1 olgumuza ait ERCP görüntüsü.....	39
Şekil 13. Bismuth Tip 1 olgumuzun PTK görüntüsü.....	39
Şekil 14. Hepatopankreatikoduodenektomi uygulanan olgumuza ait rezeksiyon görüntüsü.....	42
Şekil 15. Perinöral invazyon ve lenfovasküler tümör trombusları görülen kolanjiokarsinom olgumuz.....	43
Şekil 16. Kaplan-Meier yöntemine göre tüm olguların yaşam eğrisi.....	47
Şekil 17. Rezeksiyon tipine göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi.....	49
Şekil 18. Cerrahi sınırdaki tümör varlığına göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi.....	49
Şekil 19. Perinöral invazyona göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi.....	50
Şekil 20. Rezeksiyon tipine göre cox multivariete ile yaşam eğrileri.....	51
Şekil 21. Perinöral invazyona göre cox multivariete ile yaşam eğrileri.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolanjiokarsinom (KKA) biliyer epitelin kanseridir. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının herhangi bir noktasından köken alabilir. KKA insidansı yaşla artar, 65 yaşında pik yapar. Kadın ve erkekteki sıklığı benzerdir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) KKA insidansı 1/100.000'dir, bununla beraber insidansı giderek artmaktadır. Tüm karaciğer ve safra yolları kanserlerinin %15-25'ni oluşturur (23).

KKA sporadik olarak nadir görülür, genelde altta yatan patolojilere sahiptir. KKA için risk faktörlerinin bir kısmı saptanmış olmasına rağmen, hastaların bir kısmında herhangi bir predispozan faktör yokken ortaya çıkar (23,41).

Büyük boyutlara ulaşmadan tıkanma bulgularıyla ve klinik bulgu vermeleriyle farklılık gösterir. Olgular en sık tıkanma sarılığı ile başvurur. Ekstrahepatik yerleşimli KKA'da sarılık (%90) en sık gözlenen fizik muayene bulgusu iken bunu hastaların yaklaşık %40'ında gözlenen hepatomegali takip eder. İntrahepatik KKA'lı hastalarda ise sarılık nadiren gözlenirken en yaygın şikâyet abdominal rahatsızlık, kilo kaybı, iştah azalması gibi nonspesifik şikâyetlerdir (25,34).

Hem intrahepatik hem de ekstrahepatik KKA'larda yaşam süresini uzatan tek tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon tipi tümör lokalizasyonuna ve genişliğine bağlıdır. Buna karşın 5 yıllık yaşam süresi düşüktür ve %60-90 arasında rekürrens oranları vardır (34).

Negatif sınırlı cerrahi (R0) rezeksiyon yaşam süresi üzerine etkili en önemli prognostik faktördür. R0 rezeksiyon elde etmek için tümörün lokalizasyonuna göre sağ veya sol karaciğer rezeksiyonu uygulanmaktadır. Karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda evrelerin daha ileri olmasına rağmen uzun dönem yaşam oranı daha yüksek, lokal ve uzak rekürrens oranları daha düşük, R0 rezeksiyon oranı daha yüksektir (10,47).

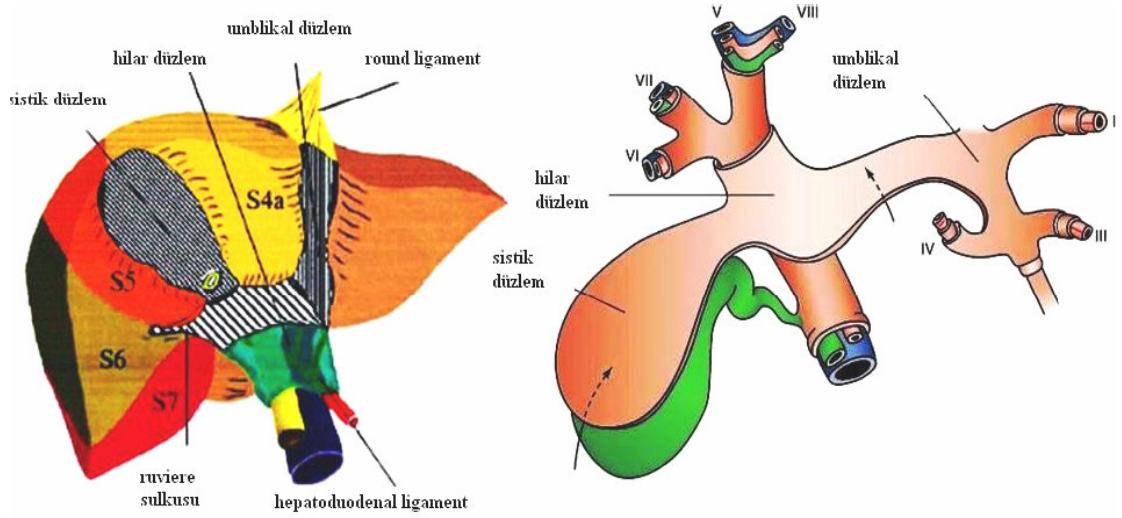
Bu çalışmada Gaziantep yöresindeki KKA olgularının demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık. Bu nedenle son 5 yıl içinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde KKA tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hiler Bölge Anatomisi ve Düzlem Sistemi

2.1.1.Düzlem Sistemi

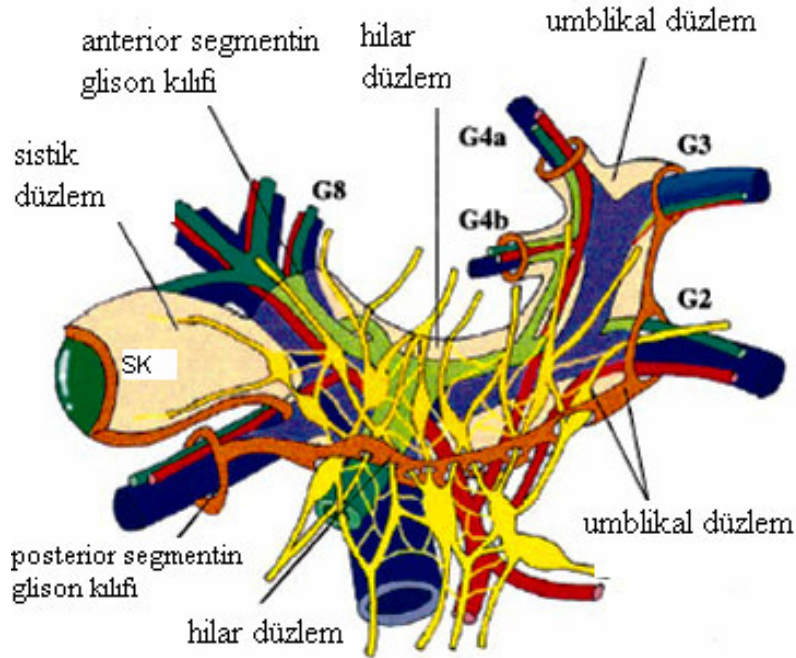
Düzlem sistemi; safra duktusu ve kan damarlarını çevreleyen, büyük lenfatikleri, sinirleri ve küçük vasküler ağları içeren bir kılıfdan oluşur. İntrahepatik bölgede Glisson kılıfı, ekstrahepatik bölgede hepatoduodenal ligaman olarak devam eder. Safra duktusu ve hepatic arterler düzlem sistemi içinde bulunur ancak; portal ven ayrı olarak gevşek bağ doku ile sarılıdır. Bu oluşum düzlem sistemin portal venden kolaylıkla ayrılmasını açıklamaktadır. Hiler bölgede 3 düzlem sistemi bulunur: A-Hiler Düzlem, B-Sistik Düzlem, C-Umblikal Düzlem (1) (Şekil 1).



Şekil 1. Hiler Düzlem Sistemi (2).

2.1.2.Hiler Bölge Anatomisi

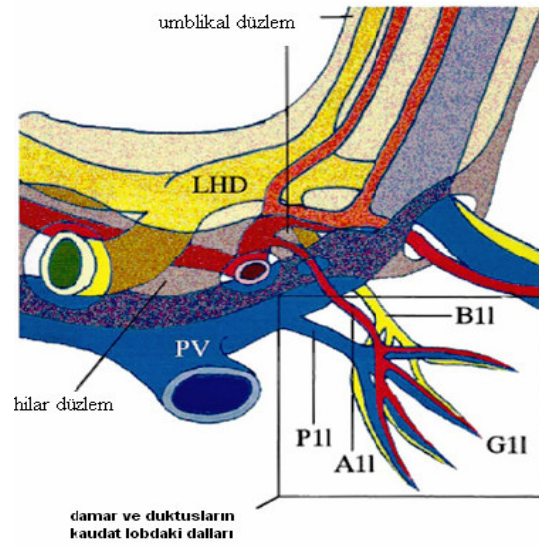
Hiler safra yolu bileşkesi hiler düzlem içindedir. Hiler bileşke ve hiler düzlemin birlikte diseksiyonu önemlidir; çünkü kolanjiokarsinomlar düzlem sistemde kolaylıkla yayılır. Hiler düzlemin sağ bölgesinde, hiler düzlem ve sistik düzlem arasında sağ hepatic arter seyrederek, sağ portal venin dalları arterin arkasında seyrederek ve Glison kılıfına girer (Şekil 2). Sol bölgesinde middle hepatic arter umbilikal düzleme doğru seyrederek ve sol portal ven arkasında uzanır. Hiler duktus portal venden kolaylıkla ayrılabilir (2).



Şekil 2. Hiler bölgede portal ven, hepatic arter ve safra duktusu (2).

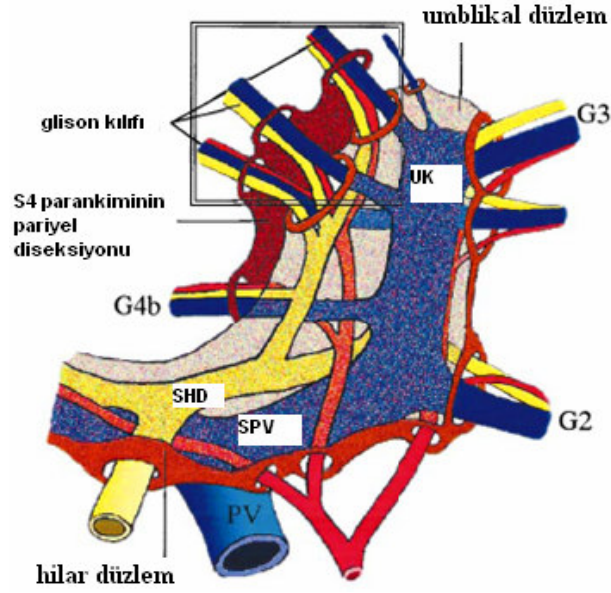
2.1.3.Kaudat Lob ve Medial Segment Dalları

Safra ve kan damarları genellikle düzlem sistem boyunca seyrederek. Karaciğer medial segment ve kaudat lob, duktus ve kan damarlarında düzen farklıdır. Kaudat lobun safra duktusları ve arterleri hiler düzlem içinde dallanır; ancak portal ven dalları direkt olarak kaudat loba gider. Bu nedenle kaudat lobun safra duktusları ve arterleri glisson kılıfı içinde iken portal venler Glisson kılıfı içinde değildir (Şekil 3).



Şekil 3. Kaudat lob duktus ve damarları (2).

Medial segmentin intrahepatik safra yolları J şeklinde bir dönüş yapar, umbilikal düzlemi deler, sol hepatik duktus ile birleşir. Middle hepatik arter U şeklinde bir dönüş yapar ve middle segmente gider. Portal ven dalları medial segmentte düz olarak gider (Şekil 4).



Şekil 4. Medial segmant duktus ve dalları (2).

2.1.4. Hiler Bölgedeki Portal Ven Dallarının Anatomisi

Portal ven gestasyonel periyodun çok erken safhasında geliştiği için dallarında varyasyonlar bulunur ve anterior segmental dal varyasyonu çok azdır (3-6). Hiler bölgede başlıca üç portal ven dalları modeli farklı araştırmacılar tarafından gösterildi. Bunlar;

Yaygın tipte, anterior segmental dal posterior segmental dal ile birleşip portal venin sağ dalını oluşturur ve %74-84 oranında görülür.

Üç dallı tipte, anterior segmental dal portal ven bileşkesine katılır (%8-12).

Sol dal tipinde, anterior segmental dal portal venin sol dalına katılır (%9-17).

2.1.5.Hiler Bölgedeki Safra Duktuslarının Anatomisi

2.1.5.1. Sağ Hepatik Duktus

Hiler kolanjiokarsinomların radikal cerrahisi esnasında genellikle sağ bölgeden girildiği için, hiler bölgedeki sağ hepatik duktus, anterior segmental duktus, posterior segmental duktusun anatomik yerleşiminin bilinmesi önemlidir. Araştırmacılar değişik oranlarda sağ hepatik duktus ve konfluens varyasyonları rapor etmiştir (3-8).

Anterior segmental duktus ve posterior segmental duktusun birleşerek sağ hepatik duktusu oluşturması ve sağ hepatik duktusun hiler konfluensde sol hepatik duktus ile birleşmesi en yaygın varyasyondur (%53–72).

Bununla birlikte anterior ve posterior segmental safra yollarının sağ hepatik duktusu oluşturmadığı 3 anatomik varyasyon daha vardır.

- 1- Posterior segmental duktus sol hepatik duktusa katılır (%9–27).
- 2- Anterior segmental duktus hiler bileşkeye katılır ve trifukasyon oluşur (%7–14).
- 3- Anterior segmental duktus sol hepatik duktusa katılır (%6–9).

2.1.5.2 Sol Hepatik Duktus

Sol hepatik duktusun birkaç varyasyonu vardır; fakat medial segment duktuslarındaki geniş anatomik varyasyonlar, hiler kolanjiokarsinomun cerrahi tedavisi esnasında önemli problemlere neden olur (9,10). Medial segment safra yolları ve kan damarlarının akış yönü karaciğerin diğer segmentlerinkinden farklıdır (11). Medial segment safra yolu 2 ana tipte sınıflandırılır.

Tip 1: Medial segment safra yolu hiler konfluense yakın sol hepatik duktusa katılır (%35).

Tip 2: Medial segment safra yolu sol hepatik duktusa lateralden katılır (%54.6).

Medial segment safra yolu Tip 1’de (%35 oranında) hiler konfluense çok yakın olduğu için kaudat lob safra yolları ile birlikte Segment 4a’nın da çıkarılması gerekebilir (12).

2.1.6. Hepatik Arterlerin Hiler Bölgedeki Anatomisi

Hepatik arter geç gestasyonel dönemde gelişir ve populasyonun büyük bölümünde varyasyonları bulunur (%33–45). Hepatik arter anatomisinde ondan fazla, aksesuar arter de içeren varyasyon tanımlanmıştır (13,14).

Hiler bölgede hepatic arter çeşitli tiplerde görülür.

Yaygın tipte; sağ, orta ve sol hepatic arter ana hepatic arterden meydana gelir (%71–72).

Diğer tipte; sağ hepatic arter Süperior mezenterik arterden çıkar (%13–14). Başka bir tipte ana hepatic arter Superior mezenterik arterden çıkar (%2–5).

Hepatic arter, hepatic duktus ve portal ven arasındaki ilişkinin analizinde; hepatic arter genellikle %76 oranında hepatic duktusun arkasında %24 oranda önünde seyredir. Ek olarak %9 oranında sağ hepatic arter portal ven arkasında seyredir (15).

2.2.Safra Yolu Tıkanıklığı Fiziopatolojisi

Ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu sonucu tıkanma sarılığı gelişir. Safra yolları obstrüksiyonunun durumu pratik kullanım açısından 4 kategoriye ayrılmıştır (Benjamin 1983):

Tip 1- Komplet tıkanma- sarılığa yol açan

Tip 2- İntermittant tıkanma- semptomatik, laboratuvar değerlerine yansıyan ancak sarılığa yol açmayan

Tip 3- Kronik inkomplet tıkanma- Klasik semptomlar ve laboratuvar değişiklikleri görülebilir veya görülmeyebilir; ancak safra yolları veya karaciğerde patolojik değişiklikler görülür.

Tip 4- Segmental tıkanma- bir veya daha fazla segmentin intrahepatik safra yolu tıkanmıştır. Bu segmental obstrüksiyon yukarıda bahsedilen şekillere dönüşebilir.

Safranın normal sekretuar basıncı 120–250 mm H₂O'dur. Total safra yolu tıkanıklığını takiben safra sekresyonu safra kanalındaki basınç 170–220 mm H₂O olana

kadar devam eder. 300 mm H₂O üzerinde safra yolları basıncında karaciğerden safra salgısı inhibe olur. Yüksek basınçta kolesterol ve fosfolipid sekresyonunda azalma, safra sekresyonundaki azalmadan daha fazla olduğundan safra kompozisyonu değişir, daha az litojenik hale gelir. Tıkanmanın düzelip basıncın normale dönmesinden sonra kolesterol ve fosfolipid sekresyon hızındaki düzelme safra tuzlarına oranla daha çabuk olduğundan, bu dönemde safra daha litojenik hale gelmektedir (16,17).

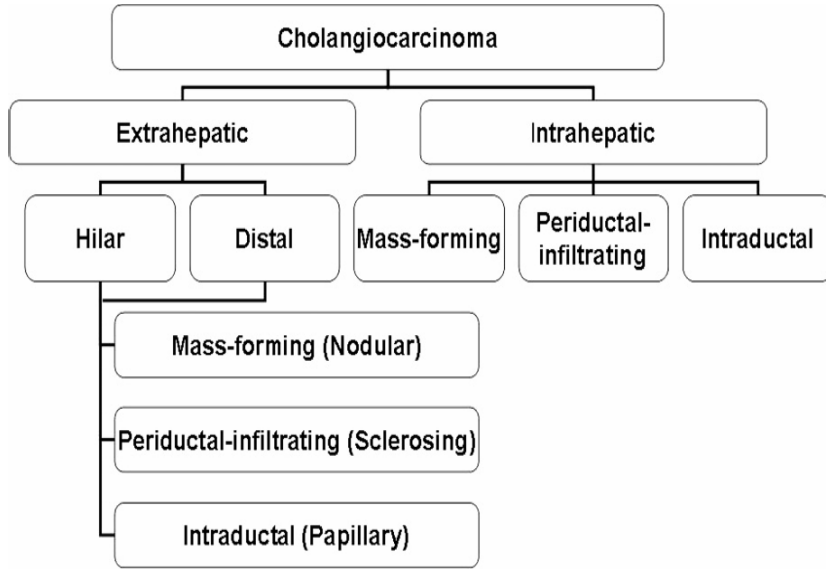
Uzun süren safra yolu tıkanmalarında ilk değişiklikler safra kanallikülleri seviyesinde ortaya çıkar. Kolestazis esnasında kanalliküler genişler, mikrovilluslarda şişme ve şekil bozukluğu ortaya çıkar. Kanalliküllerde ve komşu hepatositlerde safra pigment trombüsleri oluşur. Kolestazis daha da uzarsa kanalliküllerde belirgin proliferasyonla beraber uzama ve kıvrılma gelişir, oluşan safra reabsorpsiyonu, portal yollarda polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte olan bir inflamatuvar reaksiyona neden olur. Bu durum, iritan kimyasal stimulusa karşı olan bir doku reaksiyonudur ve kolanjiolitik değişiklikleri fibrozis takip eder (17).

Periportal alanlardaki hepatositlerde biriken bilirubin ve safra asitlerinin toksik etkisi sonucunda endoplazmik retikulum parçalanarak kanalliküler membran komponentleri solubilize hale gelir. Bu dönemde kanalliküler alkalin fosfatase kan dolaşımına katılarak düzeyi artmaya başlar. Tıkanma iki hafta içinde düzelirse bu değişiklikler kısa sürede geriye döner. Tıkanmanın devam ettiği hallerde periportal alanlarda çöken retikülün tip-1 kollajen halinde maturasyon göstererek safra kanalları çevresinde skar fibrozisi geliştirir. İntrahepatik fibrotik değişikliklerin daha da ilerlemesi sinüzoidal akımı mekanik olarak tıkayarak sekonder portal hipertansiyona sebep olur. Karaciğerin lobüler yapısı nedeni ile bu fibrotik süreç nadiren sekonder bilier siroza neden olur ve tıkanmanın düzelmesi halinde fibrotik değişiklikler geriye dönme niteliğindedir. Biliyer tıkanma varlığında bakteriyel kolonizasyon sonucu sekonder infektif kolanjit oluşur.

2.3.Sınıflama

KKA'lar anatomik lokalizasyonlarına göre 3 kategoride sınıflandırılabilirler. Bunlar intrahepatik kolanjiokarsinom, hiler kolanjiokarsinom ve distal ekstrahepatik safra kanalı kanserleridir (Şekil 5). Klatskin tümörü olarak da bilinen hiler kanserler en sık (%50-60) sağ ve sol hepatic kanalların birleşim noktasında görülür ve direk genişleme ile karaciğeri içerebilirler. Non-hiler tümörlerin %10'u intrahepatik ve %20-30'u ise distal ekstrahepatik safra kanalı kanserleridir (18).

İntrahepatik ve ekstrahepatik tümörlerin daha ileri sınıflaması gros tümör morfolojisine göre yapılır. Bu büyüme paternine göre kolanjiokarsinomlar 3 kategoriye ayrılır: mass-forming, periduktal infiltratif ve intraduktal büyüyen kolanjiokarsinomlar (19). Alternatif bir sistemde ekstrahepatik tümörler tek başına nodüler, sklerozan ve papiller olarak sınıflandırılmaktadır ki bu sınıflama morfolojik sınıflamaya uymaktadır (20).



Şekil 5. Kolanjikarsinomların sınıflandırılması (18).

Hiler lezyonlar, tümör biyolojisinden ziyade cerrahi karar vermeye daha uygun olan Bismuth- Corlette sınıflamasına göre tekrar sınıflandırıldı (Şekil 6) (21).

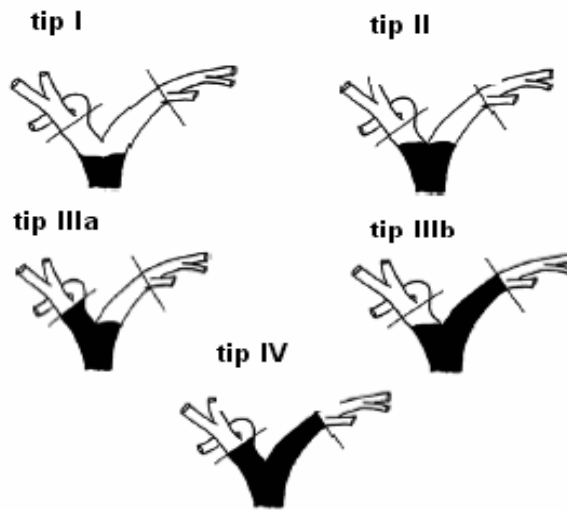
Tip I : Ana hepatic kanalda sınırlı

Tip II : Sağ ve sol ana hepatic kanalı tutan tümörler

Tip III a : Sağ sekonder intrahepatik kanala uzanan

b: Sol sekonder intrahepatik kanala uzanan

Tip IV : Her iki tarafta sekonder intrahepatik kanallara uzanan



Şekil 6. Modifiye Bismuth Corlette Sınıflaması (21).

Hiler kolanjiokarsinomlarda cerrahi dışında etkili bir tedavi yöntemi olmadığı için rezektabilite ölçütleri üzerinde durulmaktadır ve Burke tarafında önerilen “T evreleme sistemi” genel kabul görmektedir (22).

Burke portal ven tutulumu ve aynı taraf lobar atrofinin radyolojik özelliklerine dayanarak T evreleme sistemini tanımladı. T evreleme sistemi tümörün N ve M durumuna bakmaksızın lokal hastalık yayılımına dayanmaktadır (Tablo 1) (22).

Tablo 1. Burke T Evreleme Sistemi (22).

T	Bilier tutulum	Aynı taraf lobar atrofi	Aynı taraf portal ven tutulumu	Ana portal ven tutulumu
T1	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Hayır	Hayır	Hayır
T2	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Evet	Hayır	Hayır
T3	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Evet/Hayır	Evet	Hayır
T4	Bilateral sekonder kanallar	Evet/Hayır	Evet/Hayır	Evet

2.4. Görülme Sıklığı ve Etyoloji

KKA insidansı yaşla artar, 65 yaşında pik yapar. Kadın ve erkekteki sıklığı benzerdir. ABD’de KKA insidansı 1/100.000’dir, bununla beraber insidansı giderek artmaktadır. Tüm karaciğer ve safra yolları kanserlerinin %15-25’ni, bütün kanserlerin ise %2’den az kısmını oluşturur (23).

KKA sporadik olarak nadir görülür, genelde altta yatan patolojilere sahiptir. KKA için risk faktörlerinin bir kısmı saptanmıştır (Tablo 2) (23). Primer sklerozan kolanjit (PSC)’li hastaların yaklaşık %6-11’inde KKA gelişir. Bununda ötesinde PSC’li hastaların otopsi örneklerinde %40 civarında KKA saptanmıştır. PSC’li hastaların ekstrahepatik safra kanal mukozası sıklıkla KKA gelişmesine yatkınlık sağlayan displastik değişim gösterir (24-29). KKA PSC tanısı olan hastalarda daha erken görülme eğilimindedir (23). Kronik ülseratif kolitli (ÜK) hastalarda KKA gelişme riski genel popülasyondan 10 kat daha fazladır (24). PSC ile ÜK arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu iki hastalığın birlikteliğinde KKA insidansı daha yüksektir (30). Safra yolunda kistik anomalisi olan hastaların yaklaşık %2.5-28’de KKA veya safra kesesi kanseri gelişebileceği bildirilmiştir. Kistik anomali 20 yaşından önce tanı konularak eksize edilirse maligen dejenerasyon riski azalır (25-31).

Tablo 2. Kolanjiokarsinom etiolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörler (23).

Etiyolojik Faktörler	
Primer sklerozan kolanjit papillomatosis	Safra yolu adenoması ve biliyer
Ülseratif kolit	Cerrahi biliyer-enterik drenaj prosedürleri
65 yaş üzeri	KC parazitik enfestasyonları
Koledokal kist	Kronik hepatit C ve siroz
Hepatolitiazis	Karoli hastalığı
Kronik intraduktal taş	Kimyasal ajanlar (thorotrast, radionuclides,
Tifo taşıyıcılığı	vinylklorid, nitrozaminler,)
Sigara	

Koledokal kisti olan hastalarda malign transformasyonu etkileyen diğer predispozan faktörler kronik infeksiyon, safra stazı ve taş oluşumu olarak sıranabilir (26). İntrahepatik safra taşları artmış KKA riskiyle ilişkilidir. Safra taşları safra kanal fibrozisini uyarak, staz ve infeksiyona yol açarak KKA gelişme riskini artırmaktadır. Safra yollarında taş olanların %5-10'unda KKA gelişir. Safra yollarındaki taşlar alındıktan yıllar sonra bile KKA gelişebilir (24,32,33). Karaciğer parazitlerinden *Opisthorchis viverrini* ve *Clonorchis sinensis* enfeksiyonu ile KKA arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Çiğ balık yeme alışkanlığı olan bölgelerde yaşayan insanlarda sık olarak gözlenmektedir. Bu parazitler safra yollarına ve nadiren safra kesesine yerleşir. Parazitin uyardığı karsinojen formasyonu, serbest radikaller ve N nitrosamin bileşiklerinin Deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarına yol açarak bu hastalarda görülen KKA'nın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (24,26,32,34-36). Thorotrast 20. yüzyılın ilk yarısında radyolojide kullanılan kontrast ajandır ve KKA gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Thorotrast muhtemelen kolanjiositlerde klonal ekspansiyona yol açarak KKA gelişimine yol açar (34,37,38).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonunun KKA için risk olduğu bildirilmiştir. Hem hepatosellüler karsinomun hemde KKA'nın aynı hepatik progenitör hücrelerden köken alabilmesi muhtemel mekanizma olarak öne sürülmüştür (32,39-41).

Kolanjiokarsinom için tüm risk faktörlerinin ortak noktası kronik biliyer inflamasyon varlığıdır.

2.5.Patoloji

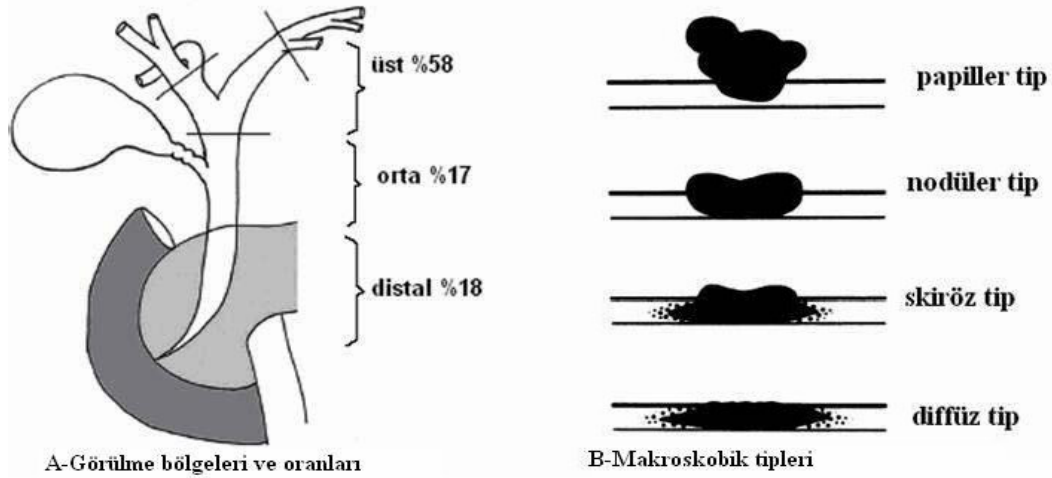
Histolojik olarak vakaların büyük bir kısmı (%95) adenokarsinomdur ve iyi differansiye olmuş müsin üretenden kötü differansiye olmuşa kadar değişebilirler (42,43). Kolanjiokarsinomlar gland sayısı oranına göre iyi differansiye (%95), orta differansiye (%40-94) ve kötü differansiye (%5-39) olarak sınıflandırılır (44). Malign safra kanalı kanserinin histolojik tanısı bazı zamanlar zor olabilir. PSC ve skar oluşumunun meydana geldiği safra kanalından, çok iyi differansiye olmuş az miktarda invazyon yapan kanserin ayrımı güçtür. Safra kanalı kanserlerinin belirgin özelliği olan perinöral invazyon PSC'de bulunmaz. Bu tek ve en önemli diagnostik kriterdir. İntrahepatik KKA'lar mikroskopik olarak iyi ve kötü sınırlara sahip olabilir, tek ve multipl olabilirler. Musin salgılama oranı kolanjiokarsinomlar içinde %12,9 olarak rapor edilmektedir. Musin salgılayanlarda prognoz kötüdür. Musin üretimi, tümör dokusunun asinileri arasında fibrozis ve bariz olarak glandüler pattern hepatoma ile ayırıcı tanıda kullanılan spesifik özelliklerdir (24).

Morfolojik özellikleri dikkate alınırsa safra kanalı adenokarsinomları papiller, skleroza ve nodüler olmak üzere subklasifiye edilebilir. En sık olanı skleroza tiptir. Bunu papiller ve nodüler KKA'lar takip eder. Daha çok distal safra yollarını tutan papiller varyant en iyi prognoza sahiptir. Papiller tip tümörlerin %11'i safra yolu boyunca multifokal tümör şeklindedir. Skleroza adenokarsinomlar ise hilumda yerleşim gösterirler (26,45).

Karakteristik olarak KKA'lar safra kanalı boyunca subepitelyal olarak yayılırlar. Duktus boyunca longitudinal yayılım ve perinöral invazyon, kolanjiokarsinomların önemli karakteristik patolojik özelliğidir. Lokal olarak komşu dokuları invaze eder.

Gross incelemede safra kanalı boyunca kanserin longitudinal uzanımını saptamak sıklıkla güçtür. Teşhis konduğunda dissemine metastatik hastalık çok değildir, ancak %15-30 arasındadır. KKA'ların yavaş ilerleyen tümörler olduğu düşünülmele beraber hastaların %75'inde otopsi bulgusu olarak metastatik hastalığın varlığı gösterilmiştir. Bunların yarısında bölgesel lenf nodlarına ve diğer bir yarısında hepatik ve peritoneal metastazı bulunmuştur (24,26).

Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin %58'si üst , %17'si orta ve %18'i de alt 1/3'lük kısımdan kaynaklanır. Makroskobik olarak 4 tipte görülür. 1-Papiller, 2-Nodüler, 3-Skiröz, 4-Diffüz. Nodüler tip, iyi sınırlı, küçük, lümeneye doğru büyüyen lokalize kitleler şeklindedir ve daha çok proksimal ve orta duktuslarda görülür. Nodüler ve skiröz tümörler çevre dokuyu infiltre etmesi nedeniyle rezeksiyonları zordur (44,46) (Şekil 7 A-B).



Şekil 7. A- Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin görülme bölgeleri ve yüzdeleri (47). B- Makroskobik görünümüleri (48).

Kolanjiokarsinomların histolojik tipleri şunlardır: karsinoma in situ, adenokarsinoma, papiler adenokarsinom, intestinal tip adenokarsinom, musinöz adenokarsinom, clear cell adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve undifferansiye karsinom (44).

2.6.Yayılım

Safra yolu kanserleri longitudinal ve vertikal invazyonun her ikisi ile infiltre olur. Mikroskopik yayılımı kolanjiografiyle gösterilen makroskopik sınırının dışındadır ve mikroskopik pozitif köken olarak tanı konulur.

2.6.1.Biliyer Ağaç Boyunca Longitudinal Tümör Yayılımı

Longitudinal yayılım yüzeysel ve submukozal infiltrasyondan oluşur ve direk, lenfatik, perinöral invazyonu içerir (49,50).

Direk invazyonda komşu yapı ve organları invaze etme eğilimindedir. Lenfatik yayılımda tümör öncelikle perikoledokal lenf nodlarına metastaz yapar. Bunu periportal, ortak hepatik arter çevresindeki lenf nodları ve posterior pankreatikoduodenal nodlar izler (51). Işık mikroskopisi ile negatif olan lenf nodlarında sitokeratin 8 ve 18'e karşı antikorlar kullanılarak, atlanmış mikroskopik odaklar bulunabilir; ancak bunların prognoza etkisi yoktur (52).

Perinöral yayılım hepatik arterin etrafındaki otonom sinirler aracılığı ile olabilmektedir. Perinöral yayılım varlığında prognoz kötüdür. Perinöral yayılım diğer yayılım yollarından bağımsız bir prognostik faktördür (53,54).

Yüzeysel yayılım tümörün evresini değiştirmez; ancak negatif cerrahi sınır elde etmek için göz önünde bulundurulmalıdır (48).

2.6.2. Safra Yolunun Vertikal İnvazyonu

Hiler kolanjiokarsinomalar vertikal olarak hepatoduodenal ligaman içine invaze olur. Hepatoduodenal ligaman içindeki damarların perivasküler bağ dokunun temizlenmesi standart cerrahi prosedürüdür (55,56).

Hiler kolanjiokarsinomalar, sağ hepatik arteri erken invaze eder; arter genellikle ana safra kanalı arkasında uzanır.

Tümör perivasküler doku invazyonu gösterirse negatif cerrahi sınır elde etmek için sağ hepatic arterin rezeksiyonu savunulur, bu nedenle sağ hepatektomi tavsiye edilir. Tümörün portal vene invazyonunda portal venin kombine rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu negatif cerrahi sınır elde etmede tedavi seçimidir (57,58).

2.7.Klinik Bulgular

KKA'lı hastaların klinik bulguları tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Ekstrahepatik yerleşimli KKA'sı olan hastalarda genellikle ağrısız sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli gaita, kaşıntı, kilo kaybı, ateş ve halsizlik şikâyetleri gözlenir (25). Sarılık (%90) en sık gözlenen fizik muayene bulgusu iken bunu hastaların yaklaşık %40'ında gözlenen hepatomegali takip eder. Ek olarak kilo kaybı (%29), karın ağrısı (%20), ateş (%9) görülebilir. Sarılığa bağlı olarak hastaların %30'unda kaşıntı görülür. Sadece sağ hepatic duktus veya sol hepatic duktus tutulumu gibi segmental obstrüksiyon olgularında sarılık olmasa da kaşıntı tek semptom olabilir. Eğer tümör portal vene doğru yayılım göstermişse ipsilateral lobe atrofisi görülebilir ve tek bulgu alkalen fosfataz yüksekliği olabilir (59,60). Tümörün duktus sistikusun distaline yerleşmesi durumunda safra kesesi palpe edilebilir (25,34).

İntrahepatik KKA'lı hastalarda ise sarılık nadiren gözlenirken en yaygın şikâyet abdominal rahatsızlık, kilo kaybı, iştah azalması gibi nonspesifik şikâyetlerdir. İntrahepatik KKA nadiren kritik olarak karaciğerde (KC) santral bir alanda yerleşebilir ve sonuç olarak eksternal baskıyla ana kanalların obstrüksiyonundan dolayı sarılığa sebep olabilir (25).

Kolanjit nadiren gözlenir (%10). Ancak işlem yapılan hastalarda görülme sıklığı artar. Bu hastalarda enfeksiyondan sorumlu en sık organizmalar E. Coli, Streptokokküs Feccalis ve Klepsiella aerogenestir (24,26).

2.8.Laboratuvar

Perihiler ve distal KKA'lı hastaların çoğunda ilk tanı konduğunda total serum bilirubini, alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transpeptitaz (GGT) belirgin olarak artmıştır. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) genellikle

yalnızca minör derecede artmıştır (3,27). Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) düzeylerinde artma gözlenir ancak her vakada CA19-9 yüksekliği olmayabilir. CA19-9 nonspesifik bir testtir ve KKA dışında pankreas, kolon, ve mide kanserlerinde, bakteriyel kolanjitte ve jinekolojik malignitelerde CA19-9'un artmış düzeyleri tespit edilebilir. Ana safra yolları ve hepatik kanalların uzun süreli obstrüksiyonu sonucu yağda eriyen vitaminlerin eksikliği ve uzamış protrombin zamanı gözlenebilir (61,62).

Intrahepatik KKA'da ise bilirubin değerleri normal iken artmış ALP değerleri izlenir. İntrahepatik KKA'da CA19-9 yüksekliği de izlenebilir (63).

KKA için diagnostik bir tümör belirteci yoktur. Tümör belirteçlerinin tek başına sensitivite ve spesifitesi düşük ancak başka tanısal yöntemlerde desteklendiğinde yararlı olabilir. Ayrıca KKA gelişmesi için risk grubunda yer alan hastalarda tarama testi olarak faydalı olabilir. Mayo grup 100 IU cut off değerinin PSC'deki KKA için %89 sensitivite %86 spesifitesi bildirilmiştir. Ramage ve arkadaşları PSC'li hastalardaki KKA'nın saptanmasında CA19-9 ve karsinoembriyik antijenin (CEA) birlikte kullanımının yalnız CA19-9 göre daha üstün olduğunu göstermiştir (64,65). KKA ile ilişkilendirilen diğer tümör belirteçleri CA 125, CA 195, CA 242 ve interleukin-6 (IL-6) olarak sıralanabilir (66).

2.9.Moleküler Çalışmalar

Geçtiğimiz son on yıl içinde kolanjiokarsinom ile ilişkilendirilen moleküler değişiklikleri tanımlama konusunda önemli gelişme yaşandı. Bunlar hücre büyümesinin ve sağkalımının disregülasyonu, anormal gen ekspresyonu, yayılma ve metastaz ile tümör mikroçevresiyle ilişkili olaylardır (Tablo 3) (67). Biliyer traktüste neoplastik transformasyondan sorumlu olaylar hakkındaki bilgi kolon ve pankreatik malignansilere oranla azdır. Ancak farklı moleküler defektlerin bir kısmı KKA'da ortaya konmuştur. Bu mutasyonlar başlıca onkojenleri ve tümör süpresör genleri içerir (24,25).

Tablo 3. Kolanjiokarsinomdaki Moleküler Değişiklikler (67).**Otonom büyüme sinyali**

HGF/Met in aşırı ekspresyonu ve aktivasyonu
 IL-6, IL-6R/gp130 aşırı ekspresyonu ve aktivasyonu
 ErbB-2 nin aşırı ekspresyonu ve aktivasyonu
 K-ras mutasyonları aktive ediyor
 BRAF mutasyonları aktive ediyor
 COX-2 upregülasyonu

DNA nın yanlış eşleşmesinin düzeltilmesindeki anormallikler

Microsatellite belirsizlik

Immortalize edilmiş

Telomeraz ↑

Tümör engelleyen genlerin inaktivasyonu

p53:pt. mut.tarafından; LOH; mdm2
 APC:LOH tarafından; metil.
 p16^{INK4a}:pt. mut. tarafından; prom. metil.; allel. kaybı
 DPC4/Smad4:pt. mut.; tarafından allel. kaybı

Hücre döngüsü disregülasyonu

Cyclin D1 ↑, p53 ↑, pRb ↓, p16^{INK4a} ↓, p21^{waf1/cip1} ↓, p27^{kip1} ↓, p57^{kip2} ↓

Anormal musin antijeni ekspresyonu ve homeodomain gen ekspresyonu

MUC1, MUC2, MUC4, MUC5AC, CDX1, CDX2

Antiapoptosis

Bcl-2 ↑, Bcl-X_L ↑, Mcl-1 ↑, COX-2 ↑, Fas ↓

Anjiogenez ve desmoplazi

VEGF, COX-2, bFGF, HGF, TGF- 1 ekspresyonu

Yayılma ve metastaz

E-Cadherin ↓
 α - Catenin ↓
 β -Catenin ↓
 İnsan aspartil (asparaginyl) β -hidroksilaz ↑
 WISP1v ↑

Kısaltmalar: pt. mut.: nokta mutasyon; LOH, heterozygosity kaybı; methyl.: metilasyon; prom. methyl.: promoter metilasyon; allel.: alleik (aynı genin farklı mutasyonlarının benzer veya farklı sendromlara yol açması) IL-6: interleukin-6; IL-6R: interleukin-6 reseptörü; gp130: glikoprotein 130; bFGF: temel fibroblast büyüme faktörü; TGF- 1: dönüştürücü büyüme faktörü 1

K-ras genlerinin KKA'larda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ohashi ve arkadaşları intrahepatik KKA'nın %69'da K-ras mutasyonları tespit ettiler (68,69). Aynı

zamanda K-Ras'ın aşırı ekspresyonunun daha agresif fenotip ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

p53 geni hücre nükleusundaki proteinleri kodlar ve büyümeyi kontrol eden genlerin transkripsiyonunu kontrol eder. p53 tümör supresör genin aşırı ekspresyonu KKA'nın %19-66'sında görülmüştür. p53 aşırı ekspresyonu distal KKA'larda intrahepatik tümörlerden yüksektir (70,71). Ayrıca p16, bcl-2, smad-4 ve Apc gibi tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ile KKA arasında ilişki tesbit edilmiştir. Kromozomal anöploidi periampuller tümörlerin %25'inde rapor edilmiştir (72).

Onkogen mutasyonları Kras, cmyc, cneu, cerb-b2, cmet, tümör supressör genler p53 ve bcl-2'den oluşur (Tablo 4) (73,74).

Tablo 4. Kolanjiokarsinomalarda safra ve serumda salgılanan tümör antijenleri ve ürünleri

MARKER	
SAFRA	SERUM
Tümör antijen ya da ürünleri CEA CA 19-9 CA 125 Sialyl-Tn antijen Fibronectin	Tümör antijen ya da ürünleri CEA CA 19-9 CA 50 CA 125 CA 195 CA 242 DU-PAN-2 Cytokeratin 19 fragment
Onkogen Kras	
Tümör-suppressor gen p53	Sitokin Interleukin-6
Metabolik ürünler Lactate	Proteaz Tripsinogen-2 Tripsin-2 alfa 1 antitripsin kompleks
	Peptid Pancreatik polipeptid

2.10.Biyopsi ve Sitoloji

Doku tanısı saptamada perkutan ince iğne aspirasyon biyopsisi, fırça, küretaj ve safranin sitolojik incelemesi yöntemleri kullanılır. Perkutan kateterle veya Endoskopik Retrograt Kolangiopankreatikografi (ERCP) yoluyla elde edilen safra sıvısının incelenmesinde vakaların %30-40'ında malign hücreler gösterebilir. Fırça sitoloji benign ve malign biliyer darlıkların ayırt edilmesinde faydalı ve güvenli bir tetkiktir. Son zamanlarda kullanılan diğer bir yöntem de, endoskopik ultrasonografi yoluyla lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi elde edilmesidir. Bununla birlikte fırça sitolojisi ve biyopsi kombinasyonunun tanı değeri ancak %70'e çıkmaktadır. Bu yüzden KKA'lı hastaların yaklaşık %30'unda tüm sitolojik incelemelere rağmen negatif sonuçlar gözlenebileceği akılda tutulmalıdır (43).

2.11.Evrelleme

Hasta için en uygun tedavi planı yalnızca anatomik yayılım, evre ve cerrahi risk belirlenerek yapılır. American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından yapılan tümör, lenf nodu, metastaza (TNM) göre intrahepatik ve ekstrahepatik KKA'nın klasifikasyonu sırasıyla Tablo 5 ve Tablo 6'te görülmektedir (75). Uygun teknikler kullanılarak tümörün safra yollarındaki yayılımı, bölgesel lenf nodlarının durumu, damarsal yapıların invazyonu ve metastazların varlığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (76,77).

Tablo 5. İntrahepatik KKA'nın AJCC göre TNM sınıflaması (75).

Stage	Tümör	Node	Metastaz
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Herhangi bir T	N1	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir T	M1

T1, vasküler invazyon olmadan soliter tümör; T2, vasküler invazyonu olan tümör veya hiçbiri 5 cm'den büyük olmayan multipl tümör; T3, 5 cm'den büyük multipl tümör veya portal veya hepatik venin major bir dalını tutan tümör, T4, safra kesesi haricinde komşu organların direkt invaze eden veya visseral peritonu perforan eden tümör; N0, bölgesel lenf nodlarına metastaz yok; N1, bölgesel lenf nodlarına metastaz; M0, uzak metastaz yok; M1, uzak metastaz var

Tablo 6. Ekstrahepatik KKA'nın AJCC göre TNM sınıflaması (75).

Stage	Tümör	Node	Metastaz
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Herhangi bir N	M1
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tis, karsinoma insitu; T1, histolojik olarak safra tümör; T2, safra yolu duvarını aşan tümör; T3, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve/veya portal (sağ veya sol) veya hepatik arterin (ve/veya) tek taraflı dalını tutan tümör, T4, takip eden yapılardan herhangi birini tutan tümör: ana portal ven veya onun bilateral olarak dallarını, ana

hepatik arter, veya kolon, mide, abdominal duvar gibi diğer bitişik yapılar; N0, bölgesel lenf nodlarına metastaz yok; N1, bölgesel lenf nodlarına metastaz; M0, uzak metastaz yok; M1, uzak metastaz var.

Ekstrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde TNM Evrelemesi Sistemi (78).

Primer tümör (T)

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör mukoza ve submukozada-(fibromuskler tabakayı aşmamış)

T2: Tümör perifibromusküler konnektif dokuyu invaze etmesi (Şekil 8).

T3: Tümörün invaze etmesi: Karaciğer, safra kesesi, pankreas ve/veya aynı taraflı hepatik arter(sağ veya sol) veya portal ven.

T4: Tümörün invaze etmesi: Ana portal ven veya bilateral dalları, ana hepatik arter veya diğer yapıların kolon, mide, duodenum ya da abdominal duvar.

N:Bölgesel lenf bezi tutulumu

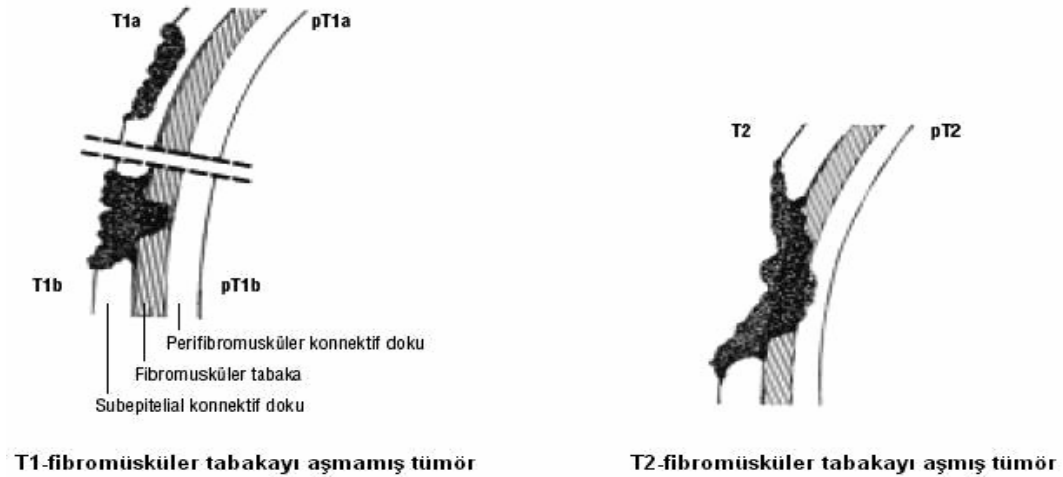
N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok

N1: Bölgesel lenf bezi tutulumu var (Hiler, çölyak, peripankreatik, superior mezenterik nodlar)

M:Uzak yayılım

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var



Şekil 8. Safra duktusu duvarında tümör derinliği(pT1, pT2) (79).

İntrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde TNM Evrelemesi Sistemi (78).

Primer tümör (T)

T1: Vasküler invazyon olmadan soliter tümör.

T2: Vasküler invazyonu olan tümör veya hiçbiri 5 cm'den büyük olmayan multipl tümör.

T3: 5 cm'den büyük multipl tümör veya portal veya hepatik venin major bir dalını tutan tümör.

T4: safrakesesi haricinde komşu organların direkt invaze eden veya visseral peritonu perfore eden tümör.

N:Bölgesel lenf bezi tutulumu

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok

N1: Bölgesel lenf bezi tutulumu var

M:Uzak yayılım

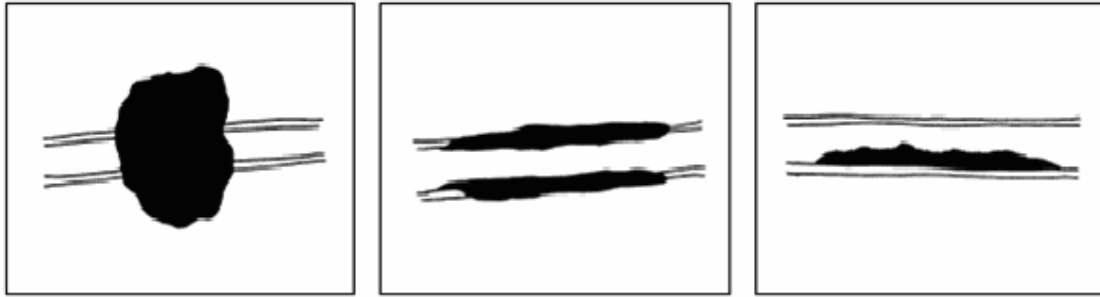
M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.12.Radyolojik Değerlendirme

Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu intrahepatik ve ekstrahepatik KKA'ları makroskopik görünümüne göre üç şekilde sınıflandırmıştır (Şekil 9) (80).

- 1- Kitle oluşturan tip (nodüler)
- 2- Periduktal infiltran tip (sklerozan)
- 3- İntraduktal büyüyen tip (papiller-intraduktal).



A- kitle oluşturan tip,

B- periduktal infiltran tip,

C- intraduktal büyüyen tip

Şekil 9. Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu'na göre kolanjiokarsinomların morfolojik

Sınıflaması (80).

İntraduktal büyüyen (papiller-intraduktal) tip kolanjiokarsinomlar safra kanallarının lümeni içinde sınırlı kalıp mukozal yüzey boyunca yayılması, duvar invazyonu göstermemesi ve cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek kür oranı ve iyi prognoza sahip olması özellikleri ile diğer morfolojik tiplere göre farklılıklar göstermektedir (81). Hiler kolanjiokarsinomların çoğunluğu (>%70) periduktal infiltran tiptedir.

2.12.1.Görüntüleme Yöntemleri:

Laboratuar tanıdaki tümör göstergeleri (CA 19-9, CEA gibi) kolanjiokarsinomalar için spesifik değildir. Bu nedenle de görüntüleme yöntemleri tümörün varlığı ve yaygınlığını saptama ile tedavinin planlanmasında en önemli tanısal araçlar haline gelmektedir (82,83).

Görüntüleme amaç, proksimal ve distal safra yollarında tümörsüz cerrahi sınırın sağlanmasına yardımcı olmaktır. Evrelemede tek başına hiçbir görüntüleme yöntemi yeterli değildir ve birden fazla yöntemin birlikte değerlendirilmesi gereklidir (84-86).

Kolanjiokarsinomlarda radyolojik incelemelerle şu parametreler değerlendirilmelidir (82).

- 1-Tümör yaygınlığının saptanması (Bismuth-Corlette sınıflaması)
- 2- Karaciğer infiltrasyonunun olup olmadığının değerlendirilmesi
- 3- Vasküler invazyon (özellikle portal ven ve hepatic arter) değerlendirilmesi
- 4- Lenfatik metastaz değerlendirilmesi
- 5- Uzak metastaz (karaciğer, akciğer, periton) değerlendirilmesi

Sarılığı olan hastada ilk basamak batın ultrasonografisi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) olabilir. Hiler bölge tümörlerinde, USG’de intrahepatik safra kanallarında dilatasyon izlenirken daha distaldeki tümörlerde hem intra hemde ekstrahepatik safra kanallarında dilatasyon izlenir (87,88). Ayrıca renkli doppler USG’de portal ven ve hepatic vendeki invazyon ve kompresyon tespit edilebilir. Bununla birlikte tümörün yayılımı hakkında ayrıntılı bilgi sağlamaz. Endoskopik USG distal ekstrahepatik safra yollarının, safra kesesinin, bölgesel lenf nodlarının ve vasküler yapıların incelenmesine olanak sağlar. Aynı zamanda lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisine olanak sağlar (89,90).

BT intrahepatik lezyonun, biliyer dilatasyonun ve lenfadenopatilerin saptanmasında ayrıntılı bilgiler verebilir ve 1 cm’den büyük tümörlerin saptanmasında oldukça başarılıdır. Ancak KKA’nı yayılımını tespit etmekte ve rezektabiliteyi belirlemek de duyarlılığı yetersizdir. BT ile karşılaştırıldığında magnetik rezonans (MR) görüntülemenin küçük primer tümörlerin saptanmasında daha duyarlılığı olduğu bilinmektedir. MR anjiyografi gibi yeni görüntüleme yöntemleri ise damar tutulumunu net olarak ortaya konabilir (25,34,91).

Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), ERCP ve perkutantranshepatik kolanjiyografi (PTK) ile ekstrahepatik KKA’nın yerleşimi ve yayılımı ayrıntılı bilgi elde edilebilir (25,34,92). MRCP’nin noninvazif bir metot olması bir avantaj oluşturur. Buna karşın ERCP ve PTK doku örneklenmesine ve fırça sitoloji yapılmasına olanak sağlar ve aynı zamanda inoperabl tümörlerde palyatif amaçlı stent yerleşimine izin verirler. External biliyer kateter boyunca tümör rekürrensi gözleendiği için genelde ERCP

PTK'ya tercih edilir. Fakat PTK obstrüksiyona uğrayan safra kanallarının proksimal anatomisi hakkında daha kapsamlı ve güvenilir bilgi sağlar. Bu yüzden bazı merkezler tarafından tercih edilir (25,93).

PET KKA teşhisinde kullanılan yeni non invazif bir tekniktir ve PSC'li hastalarda <1 cm'den küçük KKA'lı hastaları başarıyla tanımlar (94). Digitized image analysis (DIA) ve fluorescence in situ hybridization (FISH) KKA'nın teşhisinde kullanılmaya başlayan yeni tekniklerdir. ERCP ile elde edilen safra yoluna ait spesmenler kullanılarak hücresel aneuploidi ve kromozomal aberasyonların tespiti esasına dayanır. KKA'nın teşhisinde DIA'nın spesifitesi rutin fırça sitolojine göre daha yüksektir. FISH'in sensitivitesinin standart sitolojiden yüksek spesifitesinin ise benzer olduğu bildirilmiştir (34).

KKA'lı hastalarda vasküler tutulumu daha iyi tanımlayabilmek için anjiyografi kullanılabilir. Anjiyografi bulguları kolanjiyografi ile kombine edilirse vakaların büyük bir kısmında rezektabilitenin daha doğru tespitine izin verir. Bununla birlikte günümüzde, yeni gelişen invaziv olmayan görüntüleme teknikleri nedeniyle çok fazla tercih edilmez (43).

2.12.2.Görüntüleme Bulguları

2.12.2.1. Kitle Oluşturan Tip

1–2 cm çaplı, safra kanalını tıkayan tek nodül şeklindedir. USG, BT ve MR incelemelerde nodüler kitle tarafından obstrükte safra kanalı ve proksimalinde safra kanallarında genişleme görülür. Obstrükte segment distalinde kanal çapı normale döner.

2.12.2.2. Periduktal İnfiltran Tip

Klatskin tümörlerin çoğunluğu (>%70) periduktal infiltran tipte tümör morfolojisi gösterir. Safra kanalı eksenine boyunca longitudinal olarak uzanırlar ve sıklıkla hem intrahepatik hem de distal ekstrahepatik safra yollarına yayılım gösterirler. Tümörle infiltrate safra kanalında diffüz konsentrik kalınlaşma, lümeninde total veya totale yakın obliterasyona yol açtıkları gibi periduktal yağ dokuda direkt invazyon ve yoğun fibroplastik reaksiyon etkisi ile komşu damarlarda invazyona yol açabilirler. Obstrükte kanal segmentinin proksimalinde genişleme, distalinde ise kollaps vardır. Lenf

düğümlerine metastaz sıktır (85). Gerek makroskopik gerekse de kesitsel görüntüleme yöntemleri ile belirgin ve ölçülebilir boyutta bir kitle seçilemeyebilir. Bu nedenle de lokalize edilmeleri oldukça güçtür. USG inceleme ile kitlenin kendisinin görülmesi oldukça zor olup indirekt olarak tümör düzeyine kadar genişlemiş safra kanalları saptanabilir. Kanal çapındaki ani değişiklik tümörün lokalizasyonunu gösterebilir.

BT ve MR incelemelerde tümörün infiltrate ettiği safra kanalı duvarında kalınlaşma ve lümeninde obliterasyon görülür. BT ve MR ile obstrüksiyon düzeyine ek olarak vasküler invazyon, karaciğer atrofisi ve lenfadenomegali değerlendirilir. Gerek MR gerekse de çok-kesitli BT ile intravenöz kontrast madde verilerek yapılan incelemelerde arteryel, portal ve biliyer ağaçlar komposit görüntüler şeklinde üç boyutlu olarak görülebilmektedir (82). Böylece tümörün biliyer ağaçtaki yerleşimi ve damarlarda oluşturduğu invazyon görülebilmektedir.

Tümörün duktal ve ekstraduktal yaygınlığının saptanması tek bir görüntüleme yöntemi ile mümkün olmamaktadır. Duktal yaygınlığın saptanmasında direkt kolanjiografiler, ekstraduktal yayılımın saptanmasında ise BT veya MR gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılmakta ve bu yöntemlerdeki bulgular birleştirilerek değerlendirme yapılmaktadır (82).

Duktal Yayılımın Değerlendirilmesi:

Biliyer ağacın değerlendirilmesi 1-Direk kolanjiografiler (ERCP ve PTK), 2-İndirek kolanjiografiler (MR-kolanjiografi, BT kolanjiografi) ile yapılmaktadır

Opak madde verilerek yapılan direkt kolanjiografiler invaziv yöntemler olmakla birlikte güvenilirlikleri daha yüksektir. Diagnostik işlemi takiben terapötik girişime imkan verirler.

İndirekt kolanjiografiler(MR-kolanjiografi, BT kolanjiografi) invaziv olmayan yöntemler olup güvenilirlikleri daha düşüktür ve terapötik girişim imkânı yoktur.

Safra yolu kanserlerinde duktal yayılımı en doğru olarak direkt kolanjiografiler (ERCP ve PTK) göstermekle birlikte, hiler kolanjiokarsinoma'larda ERCP ile obstrüksiyon proksimalindeki safra kanalları değerlendirilemediğinden, obstrüksiyon proksimaline olan duktal yayılımı en iyi PTK inceleme gösterir.

MR-kolanjiografik incelemede, safra ağacı durağan sıvı olarak ağır T2 sekanslarda gösterilmektedir. Bu nedenle de invaziv bir yöntem olmayıp PTK incelemede opak madde ile doluş göstermeyen (tümör yaygınlığı nedeniyle izole kalmış olan) safra kanalları da MR kolanjiografi ile görülmektedir. En büyük dezavantajı girişim yapılamamasıdır. Tümörün proksimal intraduktal yayılımının doğru olarak saptanması tek başına spiral BT ile olguların %60'ında yapılabilmektedir (95,96). Spiral BT ve PTK yapıp birlikte değerlendirildiğinde tümörün doğru lokalize edilme oranı %90'a erişmektedir. Çok kesitli BT cihazı ile daha önce yerleştirilmiş olan drenaj kateterinden opak madde verilerek yapılan üç boyutlu BT kolanjiografik incelemede ise tümörün duktal yayılımının %95'e varan doğrulukla yapıldığı görülmektedir (97,98).

Ekstraduktal Yayılımın Değerlendirilmesi; ekstraduktal parankimal yayılım, vasküler invazyon, lenfatik yayılım ve uzak metastazların saptanabilmesi için genellikle BT ve/veya MR incelemeler yeterli olmaktadır. Ancak Endoskopik USG ve PET-BT gibi yöntemler, BT ve MR incelemelerin zayıf kaldığı lenf nodu ve periton metastazlarını saptamakta tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Vasküler invazyon yönünden altın standart yöntem dijital subtraksiyon anjiografi olmakla birlikte BT-Anjiografi ve MR-Anjiografi ile olguların çoğunda doğru saptama yapıldığından bu invaziv yöneme gerek kalmamaktadır. MR inceleme ile birlikte aynı seansta yapılan MR-kolanjiografi ve MR-anjiografi duktal, parankimal ve vasküler invazyon yönünden değerli bilgiler vermektedir

Çok kesitli BT ile multifazik incelemelerde, aynı MR incelemede olduğu gibi, istenilen anatomik düzlemde (aksiyel, koronal, sagittal veya oblik düzlemlerde) tümörün duktal ve ekstraduktal yayılımları üç boyutlu olarak yüksek doğruluk oranlarında saptanabilmektedir.

Endoskopik USG ile eşzamanlı yapılan lenf nodu biopsileri ile preoperatif olarak nodal yayılım daha doğru olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak periton boşluğuna tümör yayılımına neden olabileceğinden tercih edilmemektedir (99).

Hiler kolanjiokarsinomlarda 18-fluorodeoksiglukoz FDG-PET'in BT ve MR incelemelere üstünlüğü olmadığı ileri sürülmektedir. İnflamatuvar lezyonlarda yanlış pozitiflik yönünden dikkatli olmak gerekmektedir. Ayrıca PET veya PET-BT'nin normal olması kanser tanısını ekarte etmemektedir (100).

2.12.2.3. İntraduktal Polipoid Tip:

İntrahepatik yerleşimli intraduktal tip ile aynı morfolojik ve histolojik özelliklere sahiptir. Bu tümörler sıklıkla safra sistemi içinde intrahepatik ve ekstrahepatik lokalizasyonda multipl veya dissemine şeklindedir. BT incelemede karaciğer parankimine göre daha düşük dansiteli intraduktal yumuşak doku kitlesi şeklindedir. MR incelemede T1’de hipointens, T2’de hafif hiperintens sinyal özellikleri gösterir.

2.13. Tedavi

2.13.1. Cerrahi Rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyon küratif tek tedavi olmasına rağmen hastaların büyük bir kısmı ileri yaş, komorbid durumların varlığı ve hastalığın yayılımından dolayı operasyona aday değildirler. Tümörün biliyer ağaç içinde yayılımı, vasküler invazyon, hepatik lobar atrofi ve metastatik hastalığın değerlendirilmesi cerrahi rezeksiyona uygunluğun araştırılmasında en önemli kriterlerdir. Radyolojik olarak cerrahi için uygun olmama kriterleri Tablo 7’de gösterilmiştir (24).

Tablo 7. Safra Kanalı Kanserlerinin Radyolojik Unrezektabilite Kriterleri (24).

Sekonder dalcıklara kadar iki taraflı hepatik safra kanal tutulumu
İki taraflı hepatik arter tutulumu
Bifürkasyona kadar ana portal ven tutulumu
Karşı taraf portal venin tutulumu ile birlikte bir hepatik lobun atrofisi
Karşı taraf sekonder hepatik kanal tutulumu ile birlikte bir hepatik lobun atrofisi
Uzak metastaz

Cerrahi rezeksiyon oranı değişik serilerde %10-50 arasında bildirilmiştir. Küratif cerrahi için hastanın ayrıntılı preoperatif değerlendirmesi çok önemlidir. Çünkü hastaların önemli bir kısmında rutin preoperatif radyolojik değerlendirmelerde kolaylıkla saptanamayan peritoneal ve lenf nodu metastazları mevcuttur. Endoskopik USG, intraoperatif USG, laparoskopi, laparoskopik USG ve intraduktal USG gibi tetkikler faydalı olabilir. Hepatobiliyer ve pankreatik malignensileri değerlendiren bir çalışmada laparoskopi ile hastaların %30’da bilinmeyen metastazların varlığı

gösterilmiştir (24,43,88,101,102). Tümörün lokalizasyonu cerrahi yaklaşım üzerinde önemli bir faktördür. Bir çalışmada laparotomi esnasında intrahepatik KKA'lı hastaların %50'sinde, perihiler KKA'lı hastaların %44'ünde ve distal KKA'lı hastaların ise %9'unda rezeksiyon olanaksız olduğu bildirilmiştir (103). Porta hepatis proksimalindeki anatomik bölge üzerinde yerleşimli tümörlerin cerrahisi güçtür buna rağmen prognozuna ana belirleyicisi tümörün histolojik evresidir (26). Ekstrahepatik KKA'lı hastaların küratif tedavisi yalnızca komple tümörün rezeksiyonu ile mümkündür. Küratif tedaviyi gerçekleştirmek için tümör negatif sınırlar elde edilmelidir. Yapılan bazı çalışmalarda daha geniş rezeksiyonun lokal rezeksiyona göre mortalite üzerinde hafif bir artışa neden olurken 5 yıllık sağ kalım üzerinde çok anlamlı etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tümör-negatif cerrahi sınır elde edildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranı %19-47 iken tümör-negatif sınır elde edilemediğinde bu oran %0-12 düzeylerinde kalmaktadır (25,33). Bir analiz çalışmasında sağ kalım oranı ile sadece lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınırın histolojik durumu arasında korelasyon saptanmıştır. Aynı zamanda hepatic rezeksiyon geçiren hastalarda eğer kolestaz mevcut ise geri kalan karaciğerin stentlenmesi ek fayda sağlar. Böylece kolestaz hızla düzelir ve geri kalan karaciğerin rejenerasyon kabiliyeti artar. İntrahepatik KKA'da da en etkili tedavi cerrahi rezeksiyondur. Genellikle tanı konduğunda büyük boyutlara eriştiğinden geniş hepatic rezeksiyon gerektirir. Cerrahi yaklaşımda yine temel amaç tümör negatif sınır elde etmektir. Bu yüzden bazı otörler selektif ipsilateral portal ven embolizasyonunun cerrahi prosedüre eklenmesini önermektedirler. Portal ven embolizasyonu daha agresif hepatic rezeksiyon ve daha fazla küratif tedaviye imkan sağladığı bazı otörlerce ileri sürülmektedir (34,104).

2.13.2.Kemoterapi

Biliyer trakt kanserlerinde lokal rekürrens ve metastaz sık gözlenir. Aynı zamanda tanı anında hastaların üçte ikisi cerrahi için uygun değildir. Bu hastalarda kemoterapi hastalığı kontrol altına almakta kullanılmıştır. Ancak KKA'lı hastalarda kemoterapinin sağ kalım süresi ve yaşamın kalitesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu gösterilememiştir. En sık kullanılan kemoterapi ajanlarından biri 5-Fluorouracil'dir (5-FU). Çalışmaların çoğunda 5-FU tek olarak ve kombinasyon tedavisi olarak

kullanılmıştır. 5-FU tek kemoterapötik ajan olarak kullanıldığında parsiyel cevap oranı %10-20 arasında değişmektedir. Kombinasyon kemoterapisine parsiyel cevap oranı ise %20-40 arasındadır (105).

2.13.3.Radyoterapi

Komplet cerrahi rezeksiyonu takiben lokal rekürrens sıklıdır. Birçok otör postoperatif radyasyonu tavsiye etmektedir. KKA'lı hastalarda eksternal radyasyon, intraoperatif radyoterapi, internal radyoterapi, radyoimmünoterapi ve yüklenmiş partikül radyasyonu içeren bir dizi metot kullanılabilir. Radyoterapinin sağ kalım süresi üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak lokal hastalığın kontrolü üzerinde etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Radyoterapi biliyer dekompresyona ve ağrının hafifletilmesine katkıda bulunabilir. Radyasyon ve kemoterapi kombinasyonunun tek tedavi rejimlerinden daha üstün olduğu düşünülse de bu durum açık olarak ortaya konmamıştır (25,33).

2.13.4.Transplantasyon

Cerrahi Rezeksiyonu uygun olmayan KKA'lılarda Karaciğer transplantasyonu bir seçenek olarak düşünülmüştü. Başlangıç çalışmalarında KKA için Karaciğer transplantasyonun sonuçları memnun edici değildi. Rekürrens yaygındı ve 5 yıllık sağ kalım oranı %5-15 idi. Bu yüzden birçok klinik tarafından transplantasyon uygulaması terk edildi. KKA için KC transplasyonu geçirecek adaylar için Mayo klinik tarafından hastaları ayrıntılı olarak değerlendirildiği bir protokol geliştirildi. Bu protokole göre adaylara, preoperatif laparotomi yapılmalı ve preoperatif eksternal beam radyasyon, internal transkateter radyasyon, intravenöz kemoterapi uygulanmalıdır. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada KKA için uygulanan transplantasyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %82 olarak bildirilmiştir. Geliştirilen yeni adjuvan kemoradyasyondan sonra, KKA'lı seçilmiş hasta gruplarında KC transplantasyonunun sonuçlarının diğer kronik KC hastalığı için uygulanan transplantasyon sonuçlarına ile benzer olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte halen bazı araştırmacılar KKA tedavisinde KC transplantasyon endikasyonunu sadece araştırma protokolünün parçası olarak tanımlamışlardır (25,34).

2.13.5.Palyatif Tedavi

Küratif tedavinin olanaksız olduğu hastalarda yaşam kalitesinin artırmak için uygun palyatif tedavi planlanmalıdır (33,43).

Palyatif tedavinin amaçları;

1. Bilier obstrüksiyonun neden olduğu hepatik yetmezliğin önlenmesi
2. Sarılığın düzeltilmesi
3. Rekürren kolanjitin önlenmesi
4. Gastrik çıkış obstrüksiyonunu (özellikle distal KKA'lı hastalarda) düzeltmesi

şeklinde sıralanabilir.

2.13.6.Cerrahi Palyasyon

Küratif cerrahinin uygulanmasına engel var ise cerrahi palyasyon uygulanabilir. Bu prosedürler. Roux-en-Y koledokojejunostomi, segment III veya segment V kolanjojejunostomi ve nadiren kolesistojejunostomidir. Cerrahi palyasyon ile biliyer stentlemeyi karşılaştıran çalışmalarda, hastanın yaşam kalitesi ve sağ kalım süresi üzerinde her ikisinin benzer etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Cerrahi palyasyon artmış mortalite riski taşıyan major bir operasyondur bu nedenle endikasyon alanı giderek daralmaktadır. Eksplorasyon esnasında küratif rezeksiyonun imkansız olduğu anlaşılan vakalar cerrahi palyasyon en uygun adaylardır. Periampuller malignansisi olan hastalarda gastrik çıkım obstrüksiyonu sık gözlenen bir klinik durumdur. Bu vakalarda cerrahi palyasyonun uygulandığı önemli bir hasta grubudur (25,34).

2.13.7.Biliyer Stentleme

Biliyer stentleme malign biliyer darlığı olan hastalarda sarılığın düzeltilmesinin etkili bir yoldur fakat sağ kalım üzerinde anlamlı etkiye sahip değildir. Stent sayısı ve stent tipi tümörün anatomik yerleşimine göre ve beklenen sağ kalım süresine göre bireyselleştirilmelidir. Stent yerleştirilirken endoskopik veya perkutan yol kullanılabilir. Hem plastik hemde metalik stentler KKA'lı hastalarda başarı ile kullanılmıştır. Metalik ve plastik stentlerin kullanımını karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır (106). Plastik stentler daha küçük çapa sahiptirler ve kolaylıkla tıkanabilirler. Bu nedenle yaklaşık 3 ayda bir değiştirilmeleri gerekir. Oysa metalik stentler daha geniş çapa sahiptirler ve

daha uzun süreli biliyer drenaj sağlarlar. Hastanın yaşam beklentisi 6 aydan daha fazla ise metalik stent daha uygun bir seşimdir. Çünkü bu hastalarda metalik stent daha az süre hastanede kalma ve daha düşük maliyet sağlamaktadır. Metalik stentler tıkanđklarında lümeni içerisinden yeni metalik yada plastik stent takılmasına olanak sağlarlar (34).

2.13.8.Fotodinamik Terapi (FDT):

Tümör hücreleri içinde biriken fotosensitizer bir ilacın (sodyum porfimer) intravenöz enjeksiyonundan 24–48 saat sonra belirli bir dalga boyundaki ışık ile fotoaktivasyonu sonucu tümör hücrelerinde ölüm oluşturulması işlemidir. Fotoaktivasyonu, perkütan veya endoskopik yolla tümöral darlık düzeyine yerleştirilen bir kateter aracılığıyla oluşturulan non-termal lazer ışığı (630 nm dalga boyunda) sağlamaktadır. Böylece yarı-seçici bir destrüksiyon, programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ile sağlanmış olmaktadır. Bu tedavi daha çok yüzeysel tümöral dokuya etkili olmakta, derine penetrasyon gösterememektedir. Bu nedenle de çoğunlukla metalik stent yerleştirilen Bismuth tip III ve IV tümörü olan hastalara (stent öncesi veya sonrası) FDT uygulanmaktadır. Elde olunan sonuçlar umut vericidir. Yapılan alışmalarda FDT'nin hastaların sağkalım sürelerini uzatığını ve yaşam kalitesini artırdığını göstermiştir. Fotodinamik tedavi porfiryası olanlar, dematotoksik ilaç kullananlar, yerleştirilmiş kaplı metalik stenti olanlar, ciddi hepatik yada böbrek yetmezliği olanlar, peritoneal karsinomatozisliiler, biliyer ampiyemi ve karaciğer apsesi olanlarda kontrendikedir (107-111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada son 5 yıl içinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde kolanjiokarsinom tanısı alan hastaların demografik özellikleri, klinik seyirleri ve surveyleri ortaya koymak amacıyla kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bu süre zarfında kliniğimizde kolanjiokarsinom tanısı alan 52 hastanın kayıtlarına ulaşılabildi.

Olguların yaşı, cinsiyeti, başvuru şekli, semptomları ve süreleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları (kan sayımı, bilirubin, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, CA 19 9, CEA), radyolojik incelemeleri, biliyer drenaj ve süreleri, histopatolojik inceleme bulguları (grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, serozal infiltrasyon, lenf nodu metastazı, komşu organ invazyonu), yatış süreleri, erken ve geç dönem takipleri değerlendirildi.

Olguların başvurusunda özgeçmişleri, dış merkezdeki takipleri, kolelitiazis ve koledokolitiazis sıklığı incelendi. Semptomlarda sarılık ve süresi ile sarılığa eşlik eden diğer semptomlar incelendi.

Başvuru anında bütün olgulara, PA akciğer grafisi ve EKG çekildi. Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler çalışıldı.

Radyolojik değerlendirmede USG, BT, MR kullanıldı. Tümörün safra yollarındaki yaygınlığının ve rezeksiyon sınırlarının değerlendirilmesi için PTK, ERCP ve MR kolanjiografi kullanıldı. Bazı hastalar için bunlara ilave olarak sitoprotektif fırça kullanılarak sitolojik örnek alındı. İnoperabl olan hastalara ERCP yapıldı, uygun olanlara koledok stenti yerleştirildi. Endoskopik olarak stent konamayan hastalara ise perkütan yolla stent yerleştirildi.

Olgular radyolojik bulgular ve histopatolojik inceleme sonrasında “TNM” evreleme sistemine göre evrelendirildi, “Modifiye Bismuth Corlette Sınıflaması” ve “Burke T Evreleme Sistemi” ne göre sınıflandırıldı.

Operasyona alınan hastalarda operasyon esnasındaki bulgularla elde edilen Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre Tip1 olgulara yalnızca safra yolu rezeksiyonu, Tip3a olgulara sağ hepatektomi, Tip3b olgulara sol hepatektomi

uygulandı. Tüm olgularda bilioenterik anastomoz R N Y Hepatikojejunostomi ile sağlandı.

Olgular genel durumlarına göre aylık, 3 aylık ve 6 aylık dönemlerde takip edildi. Poliklinik kontrollerinde laboratuvar ve radyolojik incelemeleri yapıldı. Olguların uzun dönem takiplerinde lokal ve uzak rekürrensleri ve süreleri değerlendirildi.

Yaşam süreleri ve yaşam süresi üzerine etkili faktörler değerlendirildi. Yaşam süreleri üzerine etkisi araştırılan faktörler şunlardır: rezeksiyon tipi (yalnızca safra yolu rezeksiyonu, safra yolu rezeksiyonu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu), kaudat lobektomi, cerrahi sınırda mikroskobik tümör varlığı, tümör grade, evre, tümör derinliği (serozal infiltrasyon-T), lenf nodu metastazı (pN), lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve karaciğer invazyonu.

Bulunan sonuçların istatistiksel analizi için SPSS/PC program paketi kullanıldı. Yaşam analizinde Kaplan-Meier yöntemi ile cox analiz kullanıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 52 olgunun demografik bilgileri değerlendirildi. KKA tanısı konulan hastaların 27'si erkek (%51.9), 25'i bayandı (%48.07) ve kadın / erkek oranı 0.92 idi. Yaş ortalaması total 65.79 ± 12.77 olup erkeklerde 62.18 ± 13.55 kadınlarda ise 69.57 ± 10.97 bulundu. 16 olgunun dış merkezlerde tıkanma sarılığı ile araştırıldıktan sonra sevk edildiği, 36 olgunun kliniğimize direk başvurduğu tespit edildi.

Olguların özgeçmiş incelemelerinde; 10 olgunun özgeçmişinde özellik yoktu, 13 olguda geçirilmiş kolesistektomi, 5 olguda geçirilmiş kolanjit, 10 olguda sigara kullanımı, 7 olguda diabetes mellitus, 5 olguda hipertansiyon, 2 olguda astım hikayesi mevcuttu.

Tanı esnasında bütün hastaların AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri yüksek olarak saptandı. Tümör belirleyicilerinden CEA 35 hastanın 23'ünde (%65.71) yüksek, CA 19-9 35 hastanın 21'inde (%60) yüksek, Alfa Feto Protein (AFP) 33 hastanın 1'inde (%3.03) yüksek olarak saptandı.

Sarılık 45 olguda (%86.5) görüldü ve en sık semptomdu. Sarılık görülmeyen 7 olgu ise karın ağrısı, kilo kaybı ve bulantı-kusma ile başvurdu. Sarılık 23 olguda (%44.2) tek semptom olarak, 22 olguda (%42.3) diğer semptomlar ile [kaşıntı 16 olguda (%30.7), karın ağrısı 13 olguda (%25), idrarda koyulaşma 7 olguda (%13.4), kilo kaybı 5 olguda (%9.6)] birlikte görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Semptomlar ve görülme sıklığı.

Semptomlar	Hasta sayısı (n:52)	Görülme sıklığı (%)
Sarılık	45	86.5
Kaşıntı	16	30.7
Karın ağrısı	13	25
İdrarda koyulaşma	7	13.4
Kilo kaybı	5	9.6

Fizik muayenede; 45 olguda sarılık (%86.5), 7 olguda hepatomegali, 6 olguda sağ üst kadranda hassasiyeti görüldü. Laboratuvar incelemede, 52 olgunun ortalama değerleri Tablo 9'de sıralanmıştır.

Tablo 9. Ortalama laboratuvar değerleri (Referans aralıkları parantez içindedir)

Wbc (4.3–10.3 UL)	6600±2742	Total protein (6.6–8.7 g/dL)	6.5±0.5
Hct (%39–50)	34.7±4.2	Albumin (3.4–4.8 g/dL)	3.2±0.3
Trombosit(156–373 UL)	280±79	Total bilirubin (<1 mg/dL)	19.2±10.1
BUN (5–20 mg/dL)	16.6±3.4	Direk bilirubin (0–0.2 mg/dL)	13.5±6.9
Cr (0,8–1,2 mg/dL)	0.9±0.2	ALP (5–270 U/L)	1325±1197
Na (135–145 mmol/L)	135±3	GGT (0–50 U/L)	335.8±321.5
K (3.5–5.1 mmol/L)	3.8±0.3	AST (<40 U/L)	164.1±142.5
CA 19 9 (0–37 U/mL)	508.2±430.9	ALT (<40 U/L)	136.1±96.8

1 olguda AntiHBsAg (+) ve 1 olguda ise AntiHCV (+) bulundu. Bakılan olgularda (n:8) Gruber-Widal serolojisi (-) bulundu. Bilier drenaj yapılan hastalarda drenaj öncesi ve sonrası bilirubin değerleri Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10. Bilier drenaj öncesi ve bilier drenaj sonrası ortalama bilirubin değerleri

	Bilier drenaj öncesi (Ortalama)	Bilier drenaj sonrası (Ortalama)
Total bilirubin (<1 mg/dL)	19.2±10.1 mg/dL	3.3±2 mg/dL
Direk bilirubin (0-0,2 mg/dL)	13.5±6.9 mg/dL	1.8±1.5 mg/dL

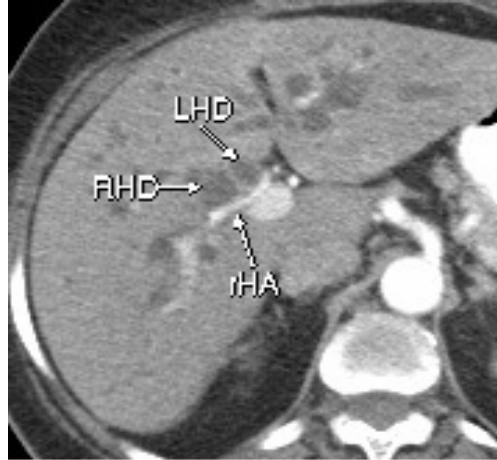
Çeşitli yöntemlerle bilier sistemi görüntülenen hastaların 28'inde (%53.8) Klatskin tümörü olduğu, 10 hastada (%19.2) koledok ½ alt yarıda, 8 hastada (%15.3) koledok ½ üst yarıda tümörün yerleştiği, 1 hastada (%1.9) diffüz olarak koledokun infiltrasyonu olduğu, 3 hastada Bismuth Tip 1 (%5.7), 1 hastada Bismuth Tip 2 (%1.9) ve 1 hastada ise Bismuth Tip 3 (%1.9) tutulumunun olduğu görüldü. Hastaların 34'üne (%77.2) ERCP işlemi yapılarak stent yerleştirildi, ERCP yapılamayan 4 hastaya (%7.6) perkütan yolla stent yerleştirildi. Hastaların 6'sında (%6.5) her iki işlemde başarısız oldu. ERCP yapılan hastaların 28'ine (%82.3) tek stent, 4'üne (%11.7) aynı seansta çift stent yerleştirilirken, 2 hastaya (%5.8) birden çok kez stent değişimi yapıldı. USG ya da MR/BT görüntülemelerinde 24 hastanın (%46.1) 17'sinde safra kesesinde taş, 7'sinde çamur vardı, 27 hastada ise (%51.9) safra kesesinde taş veya çamur yoktu. Bir hastada sklerozan kolanjit tespit edildi.

RADYOLOJİK İNCELEMELER

Radyolojik değerlendirmede USG, CT, MR Kolanjiografi, ERCP, PTK, T-TÜP Kolanjiografi kullanıldı. Biliyer drenaj; PTK sonrası internal eksternal kateter, ERCP sonrası endoskopik kateter ve T-Tüp ile sağlandı.

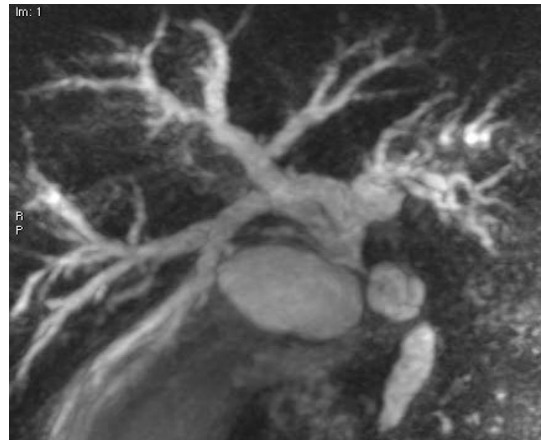
USG bulgular: 24 olguda intrahepatik safra yollarında dilatasyon, 17 olguda kolelitiazis, 2 olguda extrahepatik safra yollarında dilatasyon, 2 olguda hidropik safra kesesi ve 1 olguda intrahepatik mikrokalsifikasyonlar görüldü.

BT bulguları : İntrahepatik safra yollarında dilatasyon 11 olguda, 5 olguda karaciğerde şüpheli metastatik kitle, 2 olguda kolanjitik abse, 2 olguda hepatomegali, 1 olguda karaciğer sağ lob atrofisi, 3 olguda karaciğer sol lob atrofisi, 4 olguda porta hepatitis de lenfadenopati görüldü. Şekil 10'da safra yolu duktuslarında kalınlaşma görülen radyolojik değerlendirmede Bismuth Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olarak sınıflandırılan olgumuzun BT görüntüsü görülmektedir.



Şekil 10. Bismuth Corlette Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olgumuzun BT görüntüsü(A.D, K, 79, Protokol no:51752, LHD: Sol hepatik dal, RHD: Sağ hepatik dal, rHA: Sağ hepatik arter)

MR-CP Bulguları: MR-CP 5 olguya çekildi. Daha önce drenaj kateteri konulmuş olan olgulara uygulanmadı. İntrahepatik safra yollarında dilatasyon 5 olguda da görüldü. 1 olguda portal vende invazyon şüphesi vardı. Bu olguda daha sonra ameliyatta portal venin normal olduğu görüldü (Şekil 11).



Şekil 11. Bismuth Corlette Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olgumuza ait MR kolanjiografi görüntüsü (A.D, K, 79, Protokol no:51752)

ERCP: Tanısal ve tedavi amaçlı 34 olguya uygulandı. ERCP yapılan hastaların 28'ine tek stent, 4'üne aynı seansta çift stent yerleştirilirken, 2 hastaya birden çok kez stent değişimi yapıldı. Bismuth Tip 1 olgumuza ait ERCP görüntüsü şekil 12'de görülmektedir.



Şekil 12. Bismuth Tip 1 olgumuza ait ERCP görüntüsü (M.S, K, 79, Protokol no:774340)

PTK: PTK 4 olguya uygulandı, tüm olgularda malign darlıktan kontrast geçişi oldu. Eksternal drenaj kateteri 3 olguya, eksternal-internal drenaj kateteri ise 1 olguya uygulanarak bilier drenaj sağlandı. Bismuth Tip 1 olgumuza ait PTK görüntüsü şekil 13'te görülmektedir.



Şekil 13. Bismuth Tip 1 olgumuzun PTK görüntüsü (A.Y, E, 64, Protokol no:384196)

Safra yolları görüntüleme

46 olgunun safra yolları görüntüledi. 34 olguda ERCP, 8 olguda T tüp kolanjiografi, 4 olguda PTK ile görüntülenme sağlandı (Tablo 11).

Tablo 11. Safra yolları görüntülemeye kullanılan yöntemler

Safra yolları görüntüleme	Olgu sayısı (n:46)	Yüzde (%)
ERCP	34	73.9
T TÜP kolanjiografi	8	17.3
PTK	4	8.6

Biliyer drenaj:

Biliyer drenaj 42 olguya uygulandı. 30 olguda endoskopik kateterizasyonla (ERCP), 8 olguda T tüp, 4 olguda PTK sonrası perkutan kateterizasyon ile drenaj sağlandı. Bilier drenaj 4 olguda uygulanamadı. PTK ve ERCP’de kateterizasyon başarılı olunamadı. Uygulanmayan olgularda total/direk bilirubin oranı 3/2 mg/dl altındaydı (Tablo 12).

Tablo 12. Bilier drenaj yöntemleri ve uygulanma sıklığı.

Bilier drenaj yöntemi	Olgu (n:42)	Yüzde (%)
Endoskopik Kateterizasyon (ERCP))	30	71.5
T TÜP	8	19
Perkutan Tanshepatik Kateterizasyonu (PTK)	4	9.5

ERCP'ye bağlı gelişen komplikasyonlar

ERCP işlemleri 34 olguya uygulandı, 7 olguda (%20.5) komplikasyon görüldü. Görülen komplikasyonlar Tablo 13'de sıralanmıştır.

Tablo 13. ERCP'ye bağlı gelişen komplikasyonlar ve görülme sıklığı

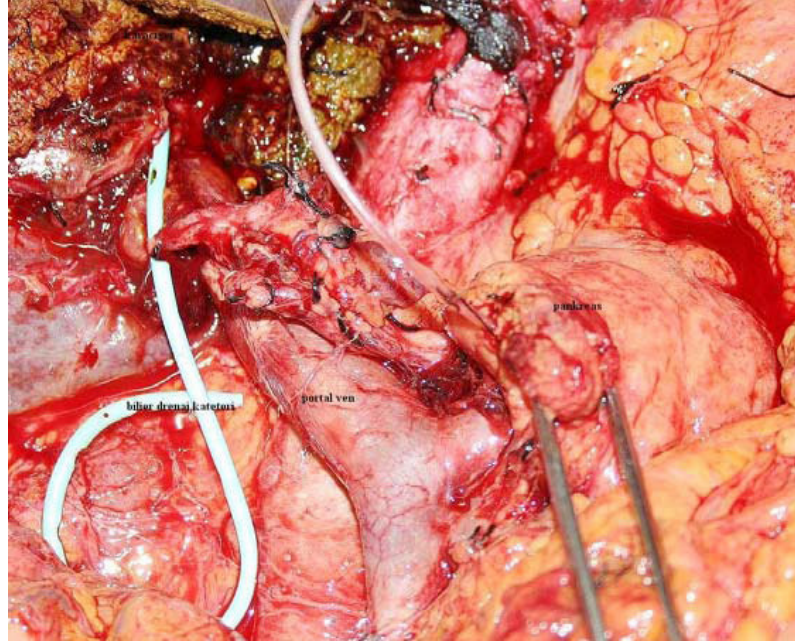
	Olgu (n:34)	Yüzde (%)
Kolanjit	3	8.8
Pankreatit	2	5.8
Kanama	1	2.9
Perforasyon	1	2.9

Kolanjit gelişen olgularda kültürde *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staph. aureus* üredi.

Cerrahi işlem

22 olguya cerrahi işlem yapıldı ve ameliyat esnasında frozen ile negatif cerrahi sınırları belirlendi.

Yalnızca safra yolu rezeksiyonu 8 olguya, karaciğer rezeksiyonu ile birlikte safra yolu rezeksiyonu 14 olguya uygulandı. Karaciğer ve safra yolu rezeksiyonu ile birlikte; ek olarak pankreatikoduodenektomi 1, antrektomi 1, kaudat lobektomi 5 olguya uygulandı. Kaudat lobun patolojik incelemesinde 2 olguda tutulum mevcuttu. Rezeksiyon sonrası safra yolu rekonstrüksiyonu bütün olgularda R N Y hepatikojejunostomi ile sağlandı. Şekil 14'de hepatopankreatikoduodenektomi uygulanan olgumuza ait rezeksiyon görüntüsü görülmektedir.



Şekil 14. Hepatopancreatoduodenektomi uygulanan olgumuza ait rezeksiyon görüntüsü (F.A, E, 47, Protokol no:635129).

Histopatolojik İnceleme

Olguların histopatolojik tanısı kolanjiokarsinom olarak raporlandı. 1 olguda musinöz tip, 1 olguda skuamöz hücreli tip görüldü. Tablo 14’te histopatolojik bulgular görülmekte.

Histopatolojik grade değerlendirmede; 7 olgu grade 1, 10 olgu grade 2, 5 olgu grade 3 olarak değerlendirildi.

Tümörün safra yolu serozasına infiltrasyonu 20 olguda görülürken (pT2), diğer olgularda serozal infiltrasyon görülmedi (pT1) tümör mukoza ve submuzaya sınırlıydı.

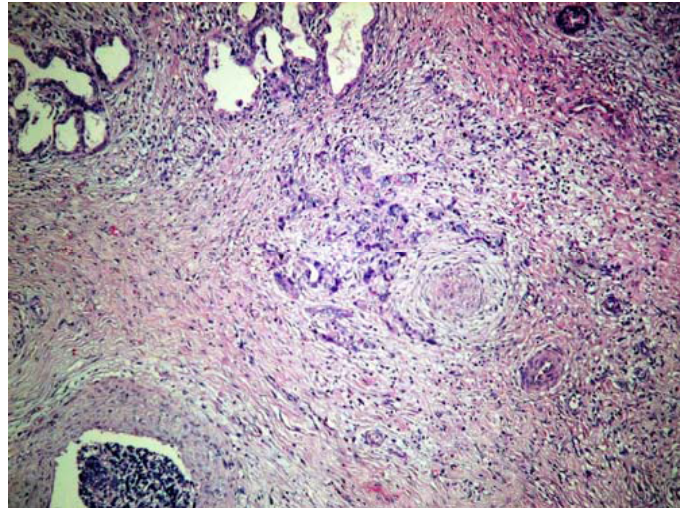
Lenf nodu metastazı (N1) 18 olguda görülürken, diğer olgularda lenf nodu tutulumu görülmedi(N0).

Perinöral invazyon 12 olguda, vasküler invazyonu 7 olguda, lenfatik invazyon 3 olguda görüldü (Şekil 15).

Histopatolojik incelemede 10 olguda karaciğer invazyonu, 1 olguda antrum invazyonu, 1 olguda pankreas invazyonu görüldü.

Tablo 14. Histopatolojik inceleme bulguları.

	Olgu (n:22)	Yüzde (%)
Grade 1	7	31.8
Grade 2	10	45.4
Grade 3	5	22.7
Serozal infiltrasyon	20	90.9
Lenfatik invazyon	3	13.6
Vasküler invazyon	7	31.8
Perinöral invazyon	12	54.5
Lenf nodu metastazı	18	81.8
Karaciğer invazyonu	10	45.4
Antrum invazyonu	1	4.5
Pankreas invazyonu	1	4.5



Şekil 15. Perinöral invazyon ve lenfovasküler tümör trombusları görülen kolanjiokarsinom olgumuz (M.P, E, Protokol no:355151)

Sınıflama

Olgular Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre sınıflandırıldı.

Modifiye Bismuth Corlette sınıflaması radyolojik bulgulara göre yapıldı. Radyolojik değerlendirmede Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre 11 olgu Tip 1, 15 olgu Tip 2, 6 olgu Tip 3a, 14 olgu Tip 3b, 6 olgu Tip 4 olarak sınıflandırıldı (Tablo 15).

Tablo 15. Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre olguların dağılımı

	Olgu (n:52)	Yüzde (%)
Tip 1	11	21.1
Tip 2	15	28.8
Tip 3a	6	11.5
Tip 3b	14	26.9
Tip 4	6	11.5

Burke T evreleme sistemine göre 27 olgu T1, 8 olgu T2, 17 olgu T3 olarak sınıflandırıldı (Tablo 16).

Tablo 16. Burke T evreleme sistemine göre olguların dağılımı

	Olgu (n:52)	Yüzde (%)
T1	27	51.9
T2	8	15.3
T3	17	32.6

Evreleme

Olgular TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi (Tablo 17).

Tablo 17. Tüm olguların TNM sistemine göre evrelemesi

	Olgu (n:52)	Yüzde (%)
pT1	9	17.4
PT2	15	28.8
pT3	17	32.6
pT4	11	21.2
pN0	34	65.3
pN1	18	34.6
M0	42	80.8
M1	10	19.2
Evre 1a	7	13.5
Evre 1b	11	21.2
Evre 2a	12	23.1
Evre 2b	9	17.3
Evre 3	3	5.7
Evre 4	10	19.2

Morbidite ve Mortalite

Morbidite 40 olguda görüldü. Morbidite nedenleri Tablo 18’de sıralanmıştır.

Tablo 18. Morbidite nedenleri ve görülme sıklığı

Komplikasyonlar	Olgu (n:40)	Yüzde (%)
Kolanjit	13	32.5
Sepsis	11	27.5
Üst GIS kanaması	7	17.5
Plevral effüzyon	5	12.5
Karaciğer metastazı	4	10
Fistül	3	7.5
Anastomoz kaçağı	2	5
Karaciğer yetmezliği	2	5
İntraabdominal kanama	1	2.5

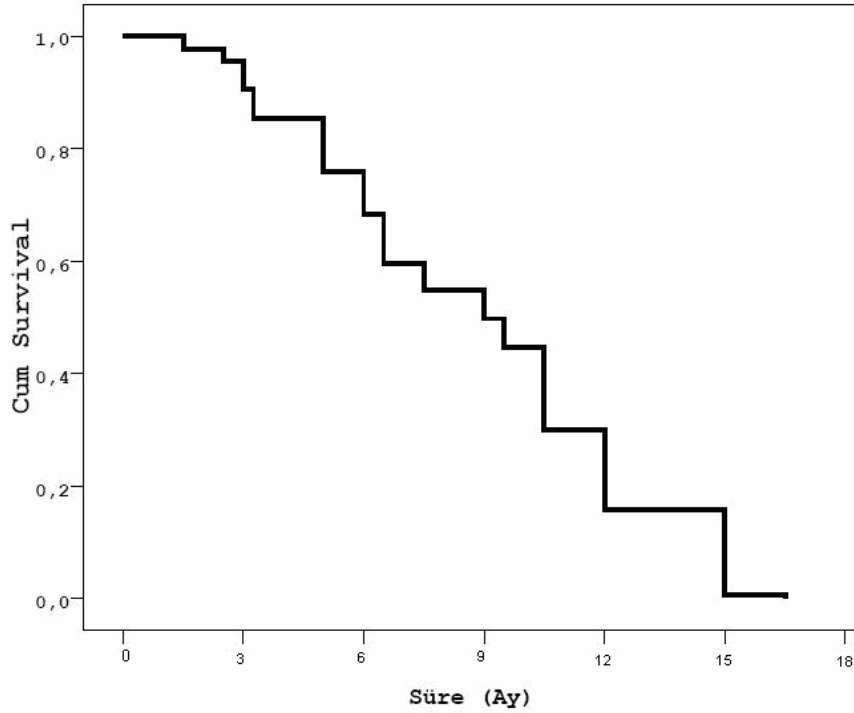
Mortalite 30 olguda görüldü. Mortalite nedenleri Tablo 19’da sıralanmıştır.

Tablo 19. Mortalite nedenleri ve görülme sıklığı

	Olgu (n:30)	Yüzde (%)
Sepsis	20	66.6
Yaygın karaciğer metastazı	4	13.3
Üst GIS kanaması	3	10
Karaciğer yetmezliği	2	6.6
İntraabdominal kanama	1	3.3

Yaşam Süresi

Ortalama yaşam süresi 9 ay olarak hesaplandı. Tüm olguların Kaplan-Meier ile yaşam eğrisi Şekil 16'da görülmektedir.



Şekil 16. Kaplan-Meier yöntemine göre tüm olguların yaşam eğrisi

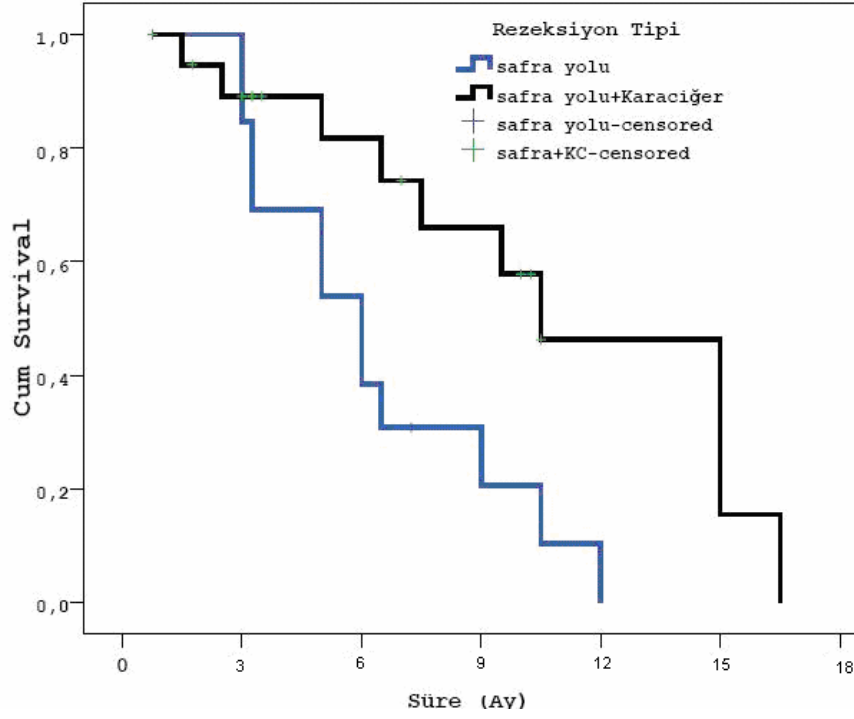
Prognostik faktörlerin analizi

Prognostik faktörlerin yaşam süresine etkisi Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak univariete analiz ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Karşılaştırılan prognostik faktörler Tablo 20'de görülmektedir.

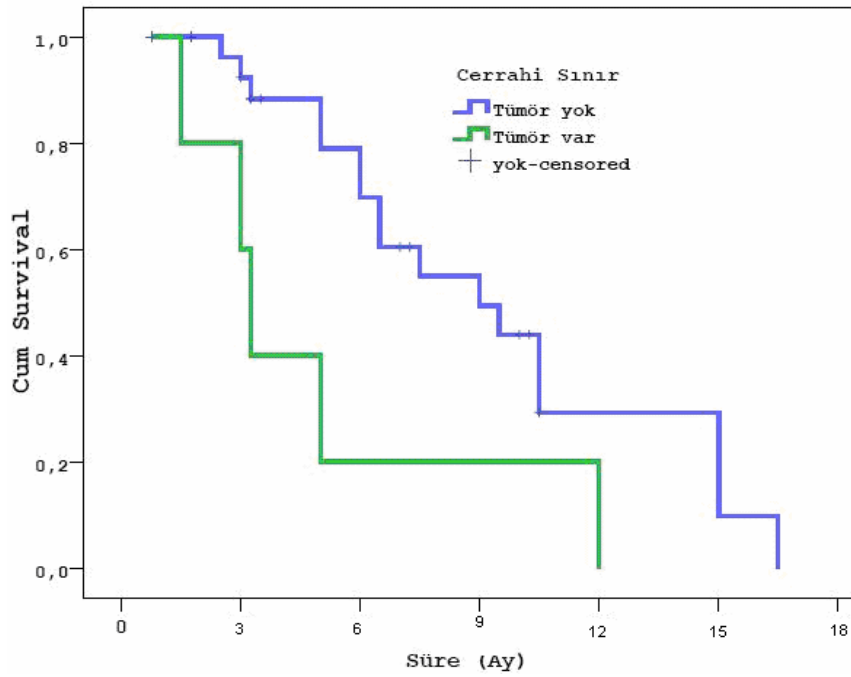
Tablo 20. Yaşam süresi ve prognostik faktörlerin Kaplan–Meier ile univariete analizi

	Median yaşam (ay)	%95 güven aralığı	p değeri
Rezeksiyon tipi			
Yalnızca safra yolu	8	4.8–11.2	0.01
Safra yolu+karaciğer	14	9.6–19.4	
Kaudat lobektomi			
Yok	9	6.4–11.6	0.06
Var	12	6.2–19.2	
Mikroskobik cerrahi sınır			
Negatif (R0 rezeksiyon)	12	6.8–17.2	0.03
Pozitif (R1 rezeksiyon)	4	2.2–5.8	
Histopatolojik grade			
Grade 1	12	5.2–18.8	0.4
Grade 2	10	6.3–13.7	
Grade 3	6	2.4–9.6	
Perinöral invazyon			
Var	8	5.6–10.4	0.044
Yok	16	6.8–23.2	
Lenfatik invazyon			
Yok	10	5.6–14.4	0.693
Var	-		
Vasküler invazyon			
Yok	12	6.6–17.4	0,106
Var	5	1.8–8.2	
Tümör derinliği (pT)			
pT1	14	11.8–16.2	0.128
pT2	8	5.5–10.5	
pT3	14	6.3–20.7	
Lenf nodu tutulumu(pN)			
pN0	13	8.3–17.7	0.578
pN1	10	5,3–14.7	
TNM evre			
Evre 1a	14	11.2–16.8	0.066
Evre 1b	8	6.4– 9.6	
Evre 2a	20	14.8–25.2	
Evre 2b	10	5.2–14.8	

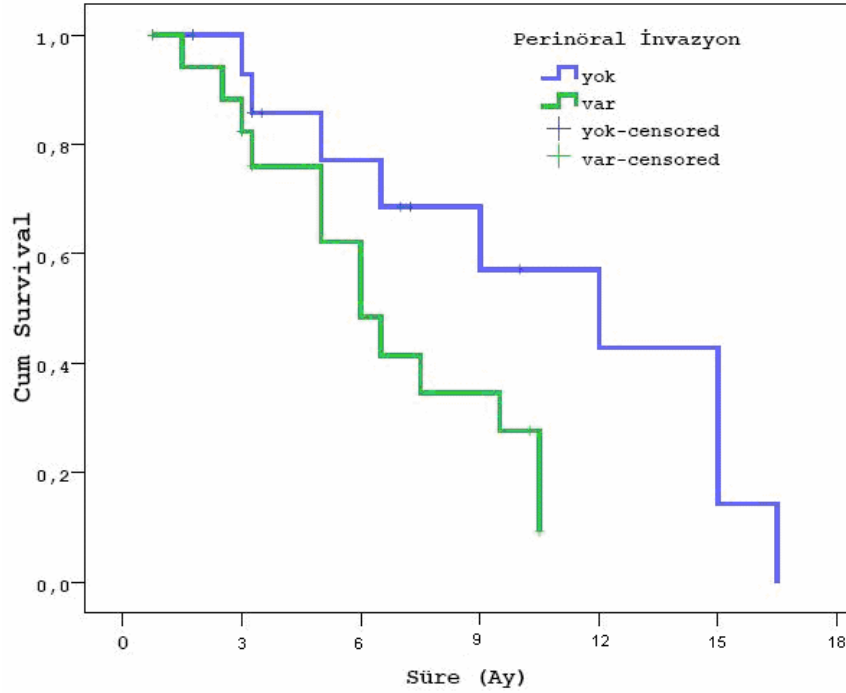
Univariete analizde rezeksiyon tipinin, cerrahi mikroskobik sınırın ve perinöral invazyonun yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yaşam eğrileri Şekil 17–19’da görülmektedir.



Şekil 17. Rezeksiyon tipine göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi



Şekil 18. Cerrahi sınırda tümör varlığına göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi

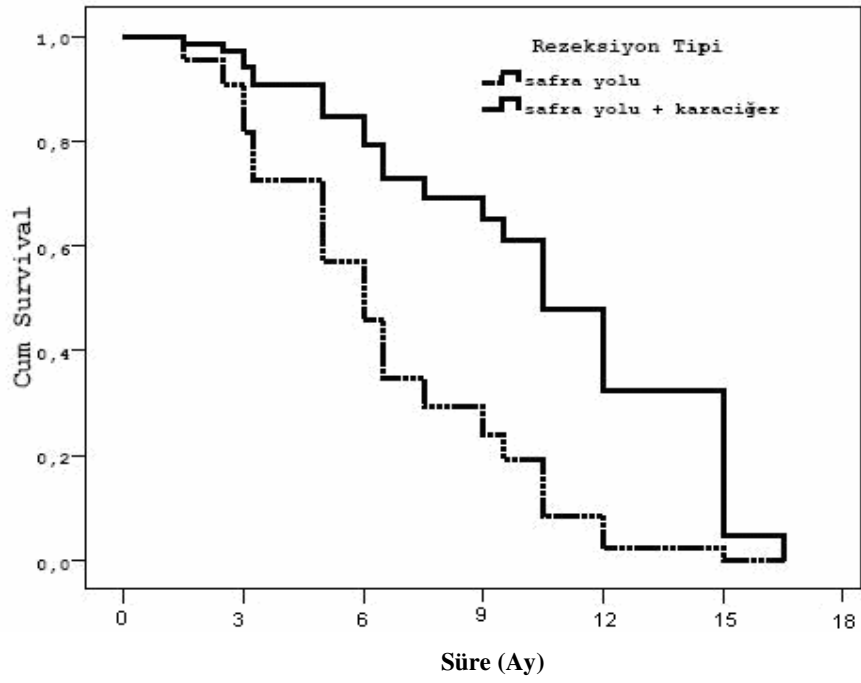


Şekil 19. Perinöral invazyona göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi

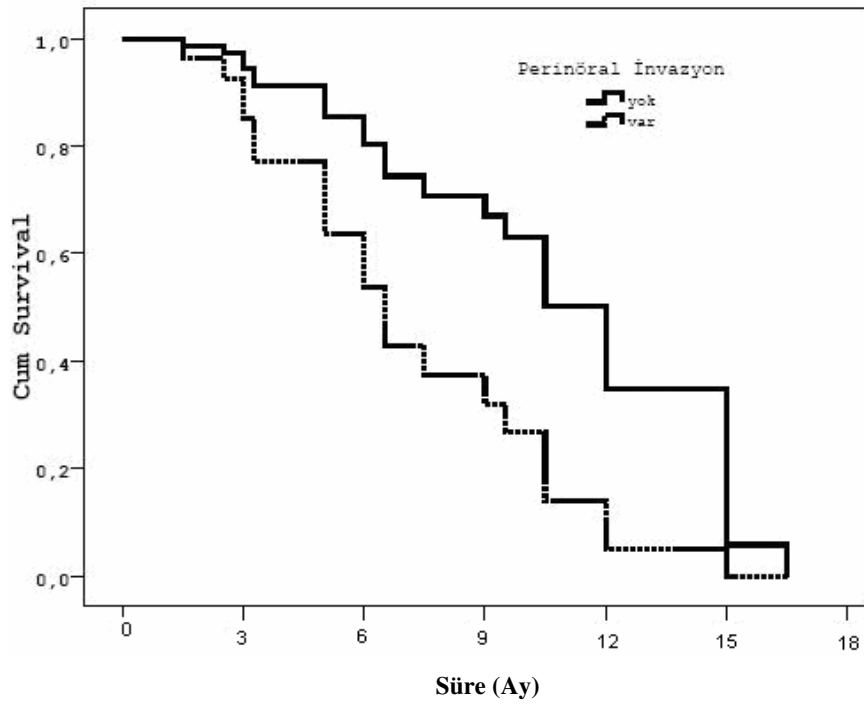
Univariate analiz ile değerlendirme sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunan rezeksiyon tipi ve perinöral invazyon cox regression kullanılarak multivariate analiz ile tekrar değerlendirildi. p değeri 0.05 altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Multivariate analizde rezeksiyon tipi ve perinöral invazyonun yaşam süresine etkisi anlamlı bulundu (Tablo 21). Yaşam eğrileri Şekil 20 ve Şekil 21’de görülmektedir.

Tablo 21. Prognostik faktörlerin cox regression ile multivariate analizi

	Odd ratio	%95 güven aralığı	p değeri
Rezeksiyon tipi	0.300	0.115–0.779	0.013
Perinöral invazyon	2.855	1.008–8.085	0.048



Şekil 20. Rezeksiyon tipine göre cox multivariate ile yaşam eğrileri.



Şekil 21. Perinöral invazyona göre cox multivariate ile yaşam eğrileri.

5. TARTIŞMA

KKA'lı hastaların klinik bulguları tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Ekstrahepatik yerleşimli KKA'lar büyük boyutlara ulaşmadan tıkanma bulgularıyla klinik belirti vermeleriyle farklılık gösterirler. Tedavide cerrahi rezeksiyon yaşam süresini uzatan tek seçenektir. Cerrahi yönetiminde sağkalım üzerine etkili en temel faktör negatif cerrahi sınırlı rezeksiyonudur. İntrahepatik KKA'lı hastalarda ise sarılık nadiren gözlenirken en yaygın şikayet abdominal rahatsızlık, kilo kaybı, iştah azalması gibi nonspesifik şikâyetlerdir. Bu nedenle tanı konduğunda daha büyük boyutlara ulaşabilirler (25,34).

Kolanjiokarsinomların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, görülme sıklığının arttığı risk faktörleri mevcuttur (23,41). Kadın ve erkekteki sıklığı benzerdir. İnsidansı yaşla artar, 65 yaşında pik yapar (23). Sarılık (%90) en sık gözlenen fizik muayene bulgusu iken bunu hastaların yaklaşık %40'ında gözlenen hepatomegali takip eder. Ek olarak kilo kaybı (%29), karın ağrısı (%20), ateş (%9) görülebilir. Sarılığa bağlı olarak hastaların %30'unda kaşıntı görülür (59,60). Laboratuar bulguları tıkanma sarılığı ile uyumludur ancak CA 19 9 düzeyinin yüksekliği ile diğer patolojilerden farklılık gösterir (63).

Olgularımızda literatürde belirtilen risk faktörleri içerisinde 10 olguda sigara kullanımı mevcuttu. Yaş ortalaması toplam 65 olup erkeklerde 62, kadınlarda ise 69 bulundu. Kadın / erkek oranı 0.92 idi. En sık görülen bulgu sarılık ikinci sıklıkta kaşıntı görüldü. Laboratuar bulguları tıkanma sarılığı ile uyumlu (ortalama total bilirubin 19.2 mg/dL, ortalama direk bilirubin 13.5 mg/dL) ve CA 19 9 düzeyi (ortalama=508 IU/dL) yüksekti. Yaş, kadın/erkek oranı, bulguların görülme sıklığı ve laboratuar değerleri literatür bilgisi ile uyumlu bulundu.

Kolanjiokarsinomların değerlendirilmesinde temel amaç rezeksiyon sınırlarının belirlenmesidir. Radyolojik yöntemlerle rezektabilitenin belirleyici faktörleri (biliyer ağaç içindeki tümör yayılımı, vasküler invazyon, hepatik lobar atrofi, metastaz) gösterilir. Biliyer ağaçtaki tümör yayılımı Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre sınıflandırılır. Cerrahi öncesi radyolojik değerlendirme bulgularına göre yapılan

Modifiye Bismuth Corlette sınıflaması, cerrahi spesmenin incelenmesinden elde edilen bulgulara göre yapılan sınıflamayı tam olarak doğru tahmin edememektedir (112,113).

Olgularımızda preoperatif radyolojik değerlendirmede sınıflamanın doğruluk oranı cerrahi spesmenler incelendiğinde % 40 olarak saptandı. Literatür bilgisi ile benzer oranlarda bulundu.

Radyolojik değerlendirmede biliyer ağacın görüntülenmesi yanında biliyer drenajın da yapılması, postoperatif karaciğer yetmezliğini azaltması ve cerrahi öncesi anatomik varyasyonları ve negatif cerrahi sınır rezeksiyon için tümör yayılımını net ortaya koyması açısından önemlidir (57). Biliyer drenaj sonrası bilirubin 2 mg/dL altında iken cerrahi uygulanmalıdır (55). Biliyer ağacın görüntülenmesi ve biliyer drenajın dezavantajı, kolanjit sıklığını artırmasıdır (60).

Olgularımızda safra yolları ERCP, MR kolanjiografi, PTK ve T tüp kolanjiografi kullanılarak 46 olguda görüntüledi ve biliyer drenaj 42 olguya uygulandı, biliyer drenaj 4 olguda başarılı olunamadı. Safra yolu görüntüleme ve biliyer drenajda en sık ERCP kullanıldı. ERCP sonrası 3 olguda kolanjit gelişti. Biliyer drenaj ile total/direk bilirubin ortalama 3.3/1.8 mg/dL değerine kadar düştü.

Hastalara risk faktörlerini belirlemek için yapılan radyolojik incelemeler sonucunda 17 olguda safra kesesinde taş, 7 olguda safra kesesinde çamur ve 1 olguda ise PSC tespit edildi.

KKA'lar anatomik lokalizasyonlarına göre 3 kategoride sınıflandırılabilirler. Bunlar intrahepatik kolanjiokarsinom, hiler kolanjiokarsinom ve distal ekstrahepatik safra kanalı kanserleridir. Klatskin tümörü olarak da bilinen hiler kanserler en sık (%50-60) sağ ve sol hepatic kanalların birleşim noktasında görülür ve direkt genişleme ile karaciğeri içerebilirler. Non-hiler tümörlerin %10'u intrahepatik ve %20-30'u ise distal ekstrahepatik safra kanalı kanserleridir (18).

Çeşitli yöntemlerle biliyer sistemi görüntülenen olgularımızın %53.8'inde Klatskin tümörü olduğu, %19.2'sinde koledok ½ alt yarıda, %15.3'ünde koledok ½ üst yarıda tümörün yerleştiği, %1.9'unda diffüz olarak koledogun infiltrate olduğu, %5.7'sinde Bismuth Tip 1, %1.9'unda Bismuth Tip 2 ve %1.9'unda ise Bismuth Tip 3 tutulumunun olduğu görüldü. Böylece literatür bilgisi ile uyumlu olduğu görüldü.

Histolojik olarak vakaların büyük bir kısmı (%95) adenokarsinomdur ve iyi differansiye olmuş müsin üretenden kötü differansiye olmuşa kadar değişebilirler (42,43). Müsin salgılama oranı kolanjiokarsinomlar içinde %12.9 olarak rapor edilmektedir. Müsin salgılayanlarda prognoz kötüdür (24).

Olgularımızın histopatolojik tanısı %90.9 oranında kolanjiokarsinom olarak raporlandı. 1 olguda müsinöz tip, 1 olguda squamöz hücreli tip görüldü.

Tedavi edilmeyen KKA'lerde yaşam süresi 4-8 ay arasındadır. Palyatif tedavinin (stent veya endoprotez ile) yaşam süresine katkısı birkaç aydır. Radyoterapi ve kemoterapinin etkileri ise tartışmalıdır. Cerrahi rezeksiyonda negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon yaşam süresi üzerine etkili en önemli prognostik faktördür (113).

Cerrahi rezeksiyon tümör lokalizasyonuna ve genişliğine bağlıdır. Genel olarak Bismuth Tip 1 ve Tip 2 olgularda, vasküler invazyon yoksa hiler safra yolu rezeksiyonu küratif amaç için uygulanabilir. Bismuth Tip 3a ve Tip 3b tümörler en iyi sağ ve sol hepatektomi ile yönetilir (114,115). Safra yolu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda hastalığın evresi daha ileri olmasına rağmen negatif cerrahi sınır ve uzun dönem yaşam oranı daha yüksek, lokal ve uzak rekürrens oranları ise daha düşüktür (47).

Cerrahi uygulanan olgularımızda negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon sadece safra yolu rezeksiyonu uygulananlarda %74, birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda %96 oranındaydı. Yalnızca safra yolu rezeksiyonu uygulananlarda lokal rekürrens ve uzak rekürrens (karaciğer metastazı) %70 ve %35 oranları iken, bu oran birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda %23 ve %15 olarak saptandı.

Olgularımızda sadece safra yolu rezeksiyonu uygulananlarda morbidite ve mortalite oranları; %27 ve %13 iken, birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda %56 ve %20 olarak hesaplandı. Hepatektomide morbidite ve mortalite oranları daha yüksekti.

Literatürde perinöral invazyon kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmakta ve perinöral invazyon yapmamış tümörlerin sağkalım oranları daha yüksek bildirilmektedir (57).

Olgularımızda perinöral invazyonu olanlarda ortalama yaşam süresi 8 ay, perinöral invazyonu olmayanlarda 16 ay olarak hesaplandı ve perinöral invazyonun yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

KKA olgularında %42-100 oranında kaudat lob safra yolları tutulur. Bu özelliğin lokal nükslerden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle radikal rezeksiyon için total kaudat lobektomi yapılması gerektiği savunulmuştur (9,10).

Hepatektomi yapılan olgularımızdan 5 olguya kaudat lobektomi uygulandı. Kaudat lobun histopatolojik incelemesinde 2 olguda tümör tespit edildi. Kaudat lobektomi uygulananlarda median yaşam süresi 12 ay, uygulanmayanlarda 9 ay olarak hesaplandı. Yaşam analizinde istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu ($p=0.06$).

Teorik olarak tümör evresi ve lenf nodu metastazının yaşam süresine etkisinin anlamlı olması beklenir; ancak bir çok çalışmada bu gösterilememiştir. Ayrıca tümör sınıflaması, vasküler invazyon, lenfatik invazyonun, patolojik T (tümör derinliği), grade, serozal infiltrasyon, ile yaşam süresi arasındaki ilişki birçok çalışmada anlamlı bulunmadığı görülmüştür (56).

Olgularımızda ise lenf nodu metastazı, tümör evresi, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, grade, serozal infiltrasyon, sınıflama ve pT ile yaşam süresi arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Literatürde negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon yaşam süresi üzerine etkili en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam süresi üzerine etkisi araştırılan kaudat lobektomi, histolojik grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, tümör derinliği, lenf nodu tutulumu, sınıflama ve evre ile ilgili farklı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmaktadır (56).

Olgularımızda rezeksiyon tipi, negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon ve perinöral invazyonun yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Günümüzde karaciğer rezeksiyonu KKA'ların tedavisinde standart küratif cerrahi tedavi olarak tanımlanmaktadır (47).

Bunun nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

1-Karaciğer rezeksiyonunda evrelerin daha ileri olmasına rağmen uzun dönem yaşam oranı daha yüksektir. Uzun sağkalım bildirilen bütün serilerde hepatektomi oranları yüksektir (10).

2-Karaciğer rezeksiyonunda lokal ve uzak rekürrens oranları daha düşüktür (47).

3-Yaşam süresi üzerine etkili en önemli faktör olan negatif cerrahi sınır rezeksiyon oranı karaciğer rezeksiyonunda daha yüksek orandadır (47).

Yöremizdeki KKA olgularının ileri yaşlarda ortaya çıktığı, cinsiyet farkının olmadığı ve tanı konulduğunda çoğunluğunun inoperabl olup sarılığın ana şikayet olduğu saptandı. CEA ve CA 19-9 düzeyleri yüksek bulunurken AFP düzeyinin yükselmediği görüldü. Hastaların hemen yarısında safra taşı bulunması safra taşlarının hastalığa bir predispozisyon oluşturabileceğini düşündürdü. Tanı konulan hastaların ortalama yaşam sürelerinin 9 ay olduğu saptandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada son 5 yıl içinde Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğinde kolanjiokarsinom tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bu süre zarfında kliniğimizde kolanjiokarsinom tanısı alan 52 hastanın kayıtlarına ulaşılabildi.

1. Olguların yaş ortalaması toplam 65.79 ± 12.77 olup erkeklerde 62.18 ± 13.55 kadınlarda ise 69.57 ± 10.97 bulundu. Olguların 27'si erkek (%51.9), 25'i bayandı (%48.07) ve kadın / erkek oranı 0.92 idi.

2. En sık görülen semptom (%86.5) sarılık, ikinci sıklıkta kaşıntı (%30.7) idi.

3. Laboratuvar incelemede total bilirubin: 13.9 ± 9.2 , direk bilirubin: 9.9 ± 7.7 , AST: 164.1 ± 142.5 , ALT: 136.1 ± 96.8 , ALP: 1325 ± 1197 , GGT: 335.8 ± 321.5 ve CA 19-9: 508.2 ± 430.9 olarak ölçüldü.

4. Radyolojik değerlendirme USG, BT, MRCP, ERCP, PTK ve T TÜP Kolanjiografi ile yapıldı. Duyarlılığı en fazla olan MRCP idi.

5. Bilyer drenaj 42 olguya uygulandı. Kullanılan yöntemler: ERCP sonrası endoskopik kateter (30 olgu), T Tüp (8 olgu), PTK sonrası internal eksternal kateter (4 olgu). ERCP ile katetrizasyon sonrası 7 olguda (%20.5) komplikasyon (en sık kolanjit) görüldü.

6. Olgular radyolojik bulgular ve ameliyat bulgularına göre Modifiye Bismuth Corlette ve Burke T evreleme sistemine göre sınıflandırıldı. Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre 11 olgu Tip 1, 15 olgu Tip 2, 6 olgu Tip 3a, 14 olgu Tip 3b, 6 olgu Tip 4 olarak sınıflandırıldı. Burke T evreleme sistemine göre 27 olgu T1, 8 olgu T2, 17 olgu T3 olarak sınıflandırıldı.

7. Yalnızca safra yolu rezeksiyonu 8 olguya, karaciğer rezeksiyonu ile birlikte safra yolu rezeksiyonu 14 olguya uygulandı. Karaciğer rezeksiyonu yapılan olgularda pankreatikoduodenektomi 1, antrektomi 1, kaudat lobektomi 5 olguya uygulandı. Kaudat lobun histopatolojik incelemesinde 2 olguda (%40) tutulum mevcuttu.

8. Histopatolojik incelemede; 1 olguda musinöz tip, 1 olguda squamöz hücreli tip görüldü. 7 olgu grade 1, 10 olgu grade 2, 5 olgu grade 3 olarak değerlendirildi. Tümörün safra yolu serazasına infiltrasyonu 20 olguda, hiler lenf nodu metastazı (N1) 18 olguda, perinöral invazyon 12 olguda, vasküler invazyon 7 olguda, lenfatik invazyon 3 olguda görüldü. 10 olguda karaciğer invazyonu, 1 olguda antrum invazyonu ve 1 olguda pankreas invazyonu görüldü.

9. Olgular TNM sistemine göre evrelendirildi.(Evre 1a:7 olgu, Evre 1b:11 olgu, Evre 2a:12 olgu, Evre 2b:9 olgu, Evre 3:3 olgu, Evre 4:10 olgu)

10. Morbidite 40 olguda (%77) görüldü. En sık görülen komplikasyon kolanjit (%32.5) idi. Mortalite 30 olguda (%57) görüldü. En sık nedeni sepsis (%66.6) idi.

11. Tüm olgularda ortalama yaşam süresi 9 ay olarak hesaplandı.

12. Yaşam analizinde rezeksiyon tipi, negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon ve perinöral invazyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

13. Rezeksiyon tipinde; sadece safra yolu rezeksiyonu yapılan olgularda ortalama yaşam süresi 8 ay, safra yolu ile karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda 16 ay olarak hesaplandı.

14. Yöremizdeki KKA olgularının ileri yaşlarda ortaya çıktığı, cinsiyet farkının olmadığı ve tanı konulduğunda çoğunluğunun inoperabl olup sarılığın ana şikayet olduğu saptandı. CEA ve CA 19-9 düzeyleri yüksek bulunurken AFP düzeyinin yükselmediği görüldü. Hastaların hemen yarısında safra taşı bulunması safra taşlarının hastalığa bir predispozisyon oluşturabileceğini düşündürdü.

KAYNAKLAR

1. Couinaud C (translated by Nimura Y) Couinaud's surgical anatomy of the liver, vol. 1. Igaku Shoin, Tokyo 1996.
2. Kawarada Y, Das BC, Taoka H. Anatomy of the hepatic hilar area: the plate system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:580–6.
3. Couinaud C. Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. Anatomical and technical study. C. Couinaud, Paris 1981.
4. Kida H, Uchimura M, Okamoto K. Intrahepatic architecture of bile and portal vein (in Japanese). *Tan to Sui (J Biliary Tract and Pancreas)* 1987;8:1–7 .
5. Kumon M. Portal vein and bile duct branches of the caudate lobe; analysis of liver casts and clinical cases (in Japanese). *Kanzou (Acta Hepatol Jpn)* 1985;55:1193–1199.
6. Gupta SC, Gupta CD, Arora AK. Intrahepatic branching patterns of the portal vein. A study by corrosion cast. *Gastroenterology* 1997;72:621–624.
7. Satoh T, Satoh K, Deki N. Anatomy of the lymphatic system. Color atlas, basic anatomy of surgical oncology (in Japanese), vol. 1. Nankohdoh, Tokyo 1997.
8. Ishiyama S, Yamada Y, Narishima Y, Yamaki T, Kunii Y, Yamauchi H. Surgical anatomy of the hilar bile duct carcinoma (in Japanese). *Tan to Sui (J Biliary Tract and Pancreas)* 1999;20:811–829.
9. Mizumoto R, Kawarada Y, Suzuki H. Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:153–162.
10. Sarmiento JM, Nagorney DM. Hepatic resection in the treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11:893–908.

11. Onishi H, Kawarada Y, Das BC, Nakano K, Gadzijev EM, Ravnik D, Isaji S Surgical anatomy of the medial segment (S4) of the liver with special reference to bile ducts and vessels. *Hepatogastroenterology* 2000;47:143–150.
12. Kawarada Y, Taoka H, Tabata M Extrahepatic bile duct resection and extended bile duct resection of hilar bile duct cancer (in Japanese). *Tan to Sui (J Biliary Tract and Pancreas)* 1999; 20:841–848.
13. Michels NA Newer anatomy of the liver and its variation in blood supply and collateral circulation. *Am J Surg* 1966; 112:337– 346.
14. Suzuki H Correlation and anomalies of the vascular structure in Glisson's area around the hepatic hilum, from the standpoint of hepatobiliary surgery (in Japanese). *Arch Jpn Chir* 1982;51:713–731.
15. Grant JCB *Method of anatomy*, vol. 18. Williams and Wilkins, Baltimore 1965.
16. Guyton A C. *Textbook of Medical Physiology*, 7 th ed. W B Saunders co. 1989.
17. Benjamin I S, Gupta S. *Surgery of the liver and Biliary tarct*, 3 rd ed. Edinburg: C.
18. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002;51 (Suppl. 6):VI1–VI9.
19. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29:540–547.
20. Weinbren K, Mutum SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* 1983;139:217–238. hurchill Livingstone, 2000.
21. Yasuji Seyama, Masatoshi Makuuchi. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 2007 March 14; 13(10): 1505–1515.

22. Burke E, Jarnigan WR, Hochwald SN, Pisters PWT, Fong Y, Blumgart LH. Hilar cholangiocarcinoma patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998; 228:385-94.
23. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366:1303-14.
24. Strasberg SM, Drebin JA. Tumors of the biliary tree cholangiocarcinoma. *Textbook of gastroenterology*. Yamada T, Alpers DH, Laine L et al. (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; chapter 101; pp:2201-2218.
25. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *The Oncologist* 2004;9: 43-57.
26. Pomfret EA, Pomposelli J, Jenkins RL. Surgical approaches to diseases of the biliary system. *Schiff's Diseases of the Liver*. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999; chapter 26; pp 693-717.
27. Chalasani N, Baluyut A, Ayaaz I, Zaman A, Sood G. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A multicenter case-control study. *Hepatology* 2003;31: 7-11.
28. Groen PC. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: Who is at risk and how do we screen? *Hepatology* 2000;31:247-8.
29. Miros M, Kerlin P, Walker N, Harper J, Lynch S. Predicting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis before transplantation. *Gut* 1991;32: 1369-73.
30. Ahrendt SA, Pitt HA, Nakeep A. Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 1999;3:357-67.
31. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* 1994;220:644-52.

32. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: Epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1049-55.
33. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): Clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14: 1144-9.
34. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005;128: 1655-67. UHOD Say / Number: 3 Cilt / Volume: 17 Yıl / Year: 2007, 181.
35. Flavell DJ, Lucas SB. Potentiation by the human liver fluke, *opisthorchis viverrini*, of the carcinogenic action of N-nitrosodimethylamine upon the biliary epithelium of the hamster. *Br J Cancer* 1982;46: 985-9.
36. Thamavit W, Moore MA, Ruchirawat S, Ito N. Repeated exposure to *opisthorchis viverrini* and treatment with the antihelminthic praziquantel lacks carcinogenic potential. *Carcinogenesis* 1992;13: 309-11.
37. Ito Y, Kojiro M, Nakashima T. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of Thorotrast- related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and hepatic angiosarcoma. *Cancer* 1988;62: 1153-62.
38. Liu D, Momoi H, Li L, Ishikawa Y, Fukumoto M. Microsatellite instability in thorotrast-induced human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 2002;102: 366-71.
39. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004;40: 472-7.
40. Kim H, Park C, Han KH, Choi J, Kim YB, Kim JK, Park YN. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. *J Hepatol* 2004;40: 298-304.
41. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004;95: 592-5.

42. Marcos-alvarez A, Jenkis RL. Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;105: 301-6.
43. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999;341: 1368-78.
44. Extrahepatic bile duct .In :American Joint Committee on cancer :AJCC cancer staging Manual.Philadelphia, 5th ed., 1997, pp 109-113.
45. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. *Hepatogastroenterology* 2002;49: 326-9.
46. Tompkins RK ,Thomas D,Wile A.Prognostic fastors in bile duct carcinoma .Analysis of 96 cases.*Ann Surg* 1981;194:447.
47. Yasuji Seyama, Masatoshi Makuuchi. Current surgical treatment for bile duct cancer.*World J Gastroenterol* 2007 March 14; 13(10): 1505–1515.
48. Sakamoto E.Numira Y.Hayakawa N. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma:a histologic analysis of 62 resected cases.*Ann Surg* 1998;227:404-411.
49. Bhuiya Mr.Nimura Y.Kamiya J. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma.*Ann Surg* 1992; 215:344-349.
50. Ebata T, Watanabe H, Ajioka Y, Oda K, Nimura Y. Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma. *Br J Surg* 2002; 89: 1260-126737.
51. Kitagawa Y.Nagino M.Kamiya J. Lymph node metastatis from hilar Cholangiocarcinoma : An audit of 110 patients who undurwent regional and paraaortic node dissection .*Ann Surg* 2001; 233:385-392.

52. Tojime Y, Nagino M, Ebata T, Uesaka K, Kamiya J, Nimura Y. Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node-negative hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2003; 237:201-207.
53. Bhuiya Mr, Nimura Y, Kamiya J. Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg* 1992; 215:344-349.
54. Sarmiento JM, Nagorney DM. Hepatic resection in the treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11:893-908.
55. Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, Kakazu T. Radical operation after portal embolization for tumor of hilar bile duct. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 480-486.
56. Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 1999; 230: 663-671.
57. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Maeda S, Kondo S, Yasui A, Shionoya S. Combined portal vein and liver resection for carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg* 1991; 78: 727-731.
58. Shimada H, Endo I, Sugita M, Masunari H, Fujii Y, Tanaka K, Misuta K, Sekido H, Togo S. Hepatic resection combined with portal vein or hepatic artery reconstruction for advanced carcinoma of the hilar bile duct and gallbladder. *World J Surg* 2003; 27: 1137-1142.
59. Hadjis NS, Blenkharn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 1990; 107:597-604.
60. Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, Pellegrini CA, et al. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 128:871-9.
61. Ramage JK, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108:865.

62. Goydos JS, Brumfield AM, Frezza E, Booth A, Lotze MT, Carty SE. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker. *Ann Surg* 1998;227:398-404.
63. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996;171:147-53.
64. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993;68:874-9.
65. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9.
66. Nakeeb A, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996;171:147.
67. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *HEPATOLOGY*, 2005; Vol. 41, No. 1.
68. Ohashi K, Tsumi M, Nakajima Y. Ki-ras point mutations and proliferation activity in biliary tract carcinomas. *Br J Cancer* 1996; 74: 930-5.
69. Ohashi K, Tsumi M, Nakajima Y, Noguchi O, Okita S. High rates of Ki-ras point mutation in both intra- and extra-hepatic cholangiocarcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24: 305-10.
70. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. p53 mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver International* 2005; 25: 704-16.
71. Ohashi K, Nakajima Y, Kanehiro H. Ki-Ras mutations and p53 protein expression in intrahepatic cholangiocarcinomas: Relation to gross tumor morphology. *Gastroenterology* 1995; 109:1612-7.

72. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WMC. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51(suppl): vi1-vi9.
73. Suto T, Sugai T, Nakamura S, et al. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer* 1998;82:86-95.
74. Rijken AM, van Gulik TM, Polak MM, Sturm PD, Gouma DJ, Offerhaus GJ. Diagnostic and prognostic value of incidence of K-ras codon 12 mutations in resected dis.
75. Green F, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM. American Joint committee on cancer staging. 6th edition 2002, Springer-Verlag, NY. Tal bile duct carcinoma. *J Surg Oncol* 1998;68:187-92.
76. Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics* 1999;19: 1199-218.
77. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A. Staging of bile duct carcinoma by EUS and IDUS. *Endoscopy* 30 Suppl 1998; 1: A132-4.
78. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition published by Springer-Verlag New York, Inc. 2002.
79. Yiğitbaşı R. Safra yolu kanserleri. İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28-Ocak 2002; s. 205-212.
80. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer, 4th ed. Kanehara, Tokyo, 2000.
81. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29: 540-547.

82. Zech CJ, Schoenberg SO, Reiser M, Helmberger T. Cross-sectional imaging of biliary tumors: current clinical status and future developments. *Eur Radiol* 2004;14: 1174-1187.

83. Takehara Y. Preoperative assessment of extrahepatic cholangiocarcinoma with imaging. *Abdom Imaging* 2004;29: 572-580

84. Slattery JM, Sahani DV. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2006;11: 913-922.

85. Choi BI, Lee JM, Han JK. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29: 548-557.

86. Lim JH, Lee WJ, Takehara Y, Lim HK. Imaging of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29: 565-571.

87. Hann LE, Greatex KV, Bach AM, et al. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 985-9.

88. Szklaruk J, Tamm E, Charnsangavej C. Preoperative imaging of biliary tract. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 865-76.

89. Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, Saito M. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging* 1997; 22 :434-8.

90. Wiersema MJ, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assesment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-95.

91. Han JK, Choi BI, Kim AH, An SK, Lee JW. Cholangiocarcinoma: Pictorial Essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics* 2002; 22: 173-87.

92. Soyer P, Bluemke DA, Reichle R, Calhoun PS, Bliss DF, Scherrer A, Fishman EK. Imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: 2. Hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 1433-6.
93. Cieszanowski A, Chomicka D, Andrzejewska M, Pruszyński B, Pawlak J. Imaging techniques in patients with biliary obstruction. *Med Sci Monit* 2000; 6: 1197-202.
94. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998; 28: 700-6.
95. Han JK, Choi BI, Kim TK, et al. Hilar cholangiocarcinoma: thin-section spiral CT findings with cholangiographic correlation. *Radiographics* 1997;17: 1475-1485.
96. Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH. Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 1998;171: 651-658.
97. Lee HY, Kim SH, Lee JM. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology* 2006; 239: 113-121.
98. Kim HJ, Kim AY, Hong SS. Biliary ductal evaluation of hilar cholangiocarcinoma: three-dimensional direct multi-detector row CT cholangiographic find.
99. Malhi H, Gores GJ. Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 23, 2006 ;1287-1296.
100. Kim YJ, Yun M, Lee WJ. Usefulness of 18F-FDG PET in ntrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1467-1472.
101. Watanapa P, Hargrove NS, Sirivatanauksorn Y. The potential role of intraoperative ultrasonography in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB Surg* 1996; 9:9 3-6.

102. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-73.

103. Menzel J, Poremba C, Dietl KH, Domschke W. Preoperative diagnosis of bile duct strictures- -comparison of intraductal ultrasonography with conventional endosonography. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 77-82.

104. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200: 559-63.

105. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16 (supp): ii93-6.

106. Kaassis M, Boyer J, Dumas R. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003;57: 178-82.

107. Lee KH, Lee DY, Kim KW. Biliary intervention for cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29: 581-589.

108. Witzigmann H, Berr F, Ringel U. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to R1/R2 resection. *Ann Surg* 2006;244: 230-239.

109. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann F. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 2426-2430.

110. Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 177-187.

111. Shim CS, Cheon YK, Cha SW. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy* 2005; 37: 425–433.

112. Gerd Otto. Diagnostic and surgical approaches in hilar Cholangiocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 101–108.

113. Suguru H, Iwao I, Hideaki F. Surgical Resection of Hilar Cholangiocarcinoma: Analysis of Survival and Postoperative Complications. *World J Surg* 2007; 31, 1256–1263.

114. Gerd Otto. Diagnostic and surgical approaches in hilar Cholangiocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 101–108.

115. Suguru H, Iwao I, Hideaki F. Surgical Resection of Hilar Cholangiocarcinoma: Analysis of Survival and Postoperative Complications. *World J Surg* 2007; 31, 1256–1263.