

**T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOLANJİOKARSİNOMALI OLGULARDA ENDOSONOĞRAFI
BULGULARI**

Uzm. Dr. Gökhan AKSAKAL

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR

ISPARTA – 2011

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji uzmanlık eğitimi süresince yetişmemde büyük emeği olan ve her zaman olduğu gibi tez çalışmalarım da katkı ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Yıldırım SONGÜR'e, eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. M. Cem KOÇKAR ve Prof. Dr. Mehmet İŞLER'e, bu süre içinde pek çok şeyi paylaştığımız sevgili çalışma arkadaşım Uzm. Dr. Mete AKIN'a, tüm İç Hastalıkları asistanı arkadaşlara, endoskopi ünitesinin değerli hemşire ve personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Her zaman yanımda olan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim ile yaşam kaynağım çocuklarıma en derin sevgilerimi sunarım.

Uzm. Dr. Gökhan AKSAKAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolanjiokarsinom	3
2.1.1. Anatomi ve Tümör Sınıflaması	3
2.1.1.1. İntrahepatik Kolanjiokarsinom.....	4
2.1.1.2. Ekstrahepatik Kolanjiokarsinom.....	4
2.1.1.2.1. Perihiler Kolanjiokarsinomlar	4
2.1.1.2.2. Distal Kolanjiokarsinom.....	5
2.1.2. Patoloji.....	5
2.1.2.1. SklerozanTip	6
2.1.2.2. Nodüler Tip	6
2.1.2.3. PapillerTip.....	7
2.1.3. İmmünohistokimya	7
2.1.4. Moleküler Patogenez	8
2.1.5. Epidemiyoloji	8
2.1.6. Risk Faktörleri	8
2.1.6.1. Primer Sklerozan Kolanjit.....	9
2.1.6.2. Fibrokistik Hastalık.....	9
2.1.6.3. Parazitik Enfestasyonlar.....	9
2.1.6.4. Kolelitiazis ve Hepatolitiazis	10
2.1.6.5. Toksik Maruziyet	10
2.1.6.6. Lynch Sendromu Tip II	10
2.1.6.7. Biliyer Papillomatozis.....	10
2.1.6.8. Kronik Viral Hepatitler	10
2.1.6.9. Non Viral Kronik Karaciğer Hastalığı	11
2.1.6.10. Diyabetes Mellitus	11

2.1.6.11. Obesite.....	11
2.1.6.12. HIV Enfeksiyonu	11
2.1.7. Klinik Özellikler	11
2.1.8. Tanı	12
2.1.9. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.1.10. Tümör Belirteçleri	12
2.1.10.1. Karsinoembriyonik Antijen.....	12
2.1.10.2. Karbohidrat Antijen 19-9	13
2.1.10.3. Kombine CEA ve CA 19-9	13
2.1.10.4. Biliyer İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü	14
2.1.11. Radyografik Değerlendirme	14
2.1.11.1. USG.....	14
2.1.11.2. Bilgisayarlı Tomografi	15
2.1.11.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme ve Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi	16
2.1.11.4. Kolanjiografi	16
2.1.11.5. Kolanjioskop	17
2.1.11.6. Endoskopik Ultrasonografi	18
2.1.11.7. Pozitron Emisyon Tomografisi	19
2.1.11.8. Anjiyografi	19
2.1.12. Preoperatif Doku Tanısı.....	19
2.1.13. Laparoskopi	20
2.1.14. Kolanjiokarsinoma Evrelemesi.....	21
2.1.15. Tedavi	22
2.1.15.1. Cerrahi Tedavi.....	22
2.1.15.1.1. İntrahepatik Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi	23
2.1.15.1.2. Perihiler Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi.....	23
2.1.15.1.3. Distal Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi.....	24
2.1.15.2. Preoperatif Biliyer Dekompresyon	24
2.1.15.3. Preoperatif Portal Ven Embolizasyonu	25
2.1.15.4. Kemoterapi.....	25
2.1.15.5. Adjuvan Tedavi	25
2.1.15.6. Radyoterapi	26
2.1.15.7. Fotodinamik Terapi.....	26

2.1.15.8. Ortotropik Karaciğer Transplantasyonu.....	26
2.2. Endoskopik Ultrasonografi.....	27
2.2.1. Endosonografide Temel Prensipler.....	27
2.2.2. Endosonografi Türleri.....	27
2.2.3. Teknik.....	28
2.2.4. EUS Endikasyonları.....	28
2.2.5. Kolanjiokarsinoma ve EUS.....	28
2.2.6. EUS ile Evreleme.....	29
3. MATERYAL ve METOT.....	30
3.1. Materyal.....	30
3.1.1. Hasta Grubu Özellikleri.....	30
3.1.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Ölçütleri.....	30
3.1.2. Endoskopik Ultrasonografi.....	30
3.1.2.1. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi.....	31
3.1.3. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi.....	31
3.2. Metod.....	32
3.2.1. Endosonografik İnceleme.....	32
3.2.1.1. Kolanjiokarsinom için EUS ile Preoperatif İnoperabilite Kriterleri ..	32
3.2.1.2. Kolanjiokarsinom için EUS ile Vasküler Tutulum Kriterleri ..	33
3.2.2. Kolanjiokarsinoma için BT ile Preoperatif İnoperabilite Kriterleri.....	33
3.2.3. Kolanjiokarsinom için Genel İnoperabilite Kriterleri.....	33
4. BULGULAR.....	35
4.1. Bilgisayarlı Tomografi Bulguları.....	35
4.2. ERKP Bulguları.....	35
4.3. EUS Bulguları.....	36
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	48
ÖZET.....	49
SUMMARY.....	51
KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR DİZİNİ

KK	: Kolanjiokarsinoma
EHKK	: Ekstrahepatik Kolanjiokarsinomlar
USG	: Transabdominal Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MDBT	: Multidedektör BT
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
EUS-İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRKP	: Magnetik Rezonans Koloanjiopankreatikografi
ERKP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisinin
PTK	: Perkütan Transkolanjiografi
İHKK	: İntrahepatik Kolanjiokarsinom
PSK	: Primer Sklerozan Kolanjit
CA 19-9	: Karbohidrat antijen 19-9
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
CEA	: Karsinoembriyojenik antijen
HCV	: Hepatit C virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
PPD	: Pozitif prediktif değeri
LAP	: Lenfadenopati
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
AJCC	: <i>American Joint Commission on Cancer</i>
TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz sınıflaması
5-FU	: 5-Fluorouracil
SDÜTF	: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tm	: Tümör
BST	: <i>Bismuth</i> sınıflaması tipi

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. İntrahepatik KKA'nın AJCC'ye göre TNM sınıflaması.....	21
Tablo 2. Ekstrahepatik KKA'nın AJCC'ye göre TNM sınıflaması	22
Tablo 3. İşlemden dışlanma kriterleri	31
Tablo 4. EUS-İİAB işlemi öncesi değerlendirilen parametreler	31
Tablo 5. Olguların EUS, BT ve ERKP özellikleri	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Safra kanalı kanserlerinin sınıflaması.....	3
Şekil 2. KK'nın safra ağacı boyunca yerleşme bölgeleri ve oranları.....	4
Şekil 3. Perihiler kolanjikarsinomların Bismuth-Corlette sınıflaması. Siyah alanlar tümörü, beyaz alanlar normal safra kanallarını göstermektedir.....	5
Şekil 4. Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu'na göre kolanjikarsinomların morfolojik sınıflaması.....	6
Şekil 5. Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin Makroskobik görünümleri	7

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Sınırları düzensiz ve nisbeten belirsiz hipoekoik kitle	37
Resim 2. İzoekoik, belirgin sınırlı, net olarak gözlenen distal KK. Tümör koledok sınırını aşmamış, lümen polipoid çıkıntılar yapmış ve ana pankreas kanalı normal. TM: tümör (kitle)	37
Resim 3. Safra yollarında genişlemeye yol açmış sınırları belirgin hipoekoik kitle. TM: tümör (kitle)	38
Resim 4. Düzensiz sınırlı hipoekoik kitle. TM: tümör (kitle).....	38
Resim 5. Proksimal KK'lı olgunun kolanjiogram görüntüsü. Koledok lümeninin proksimalde kesintiye uğradığı gözükmekte (oklar).....	39
Resim 6. Aynı olgunun EUS görünümü. TM: tümör (kitle). Radyal EUS ile koledok proksimalindeki sınırları belirgin kitle (oklar).....	39
Resim 7. Distal KK'lı olgunun kolanjiogram görüntüsü. Koledok lümeninin distalde kesintiye uğradığı gözükmekte (oklar).....	40
Resim 8. Aynı olgunun EUS görünümü. TM: tümör (kitle). Radyal EUS ile koledok distalinde kitle (oklar)	40

1. GİRİŞ

Kolanjiokarsinoma (KK) safra yolları epitelinden köken alan, agresif bir kanser türüdür. Hepatobiliyer malignensilerin %10-15'lik bir bölümünü oluşturmaktadır. Son yıllarda insidansı giderek artmakta olduğuna ilişkin raporlar yayınlanmaktadır (1). KK, topografik olarak intrahepatik ve ekstrahepatik olarak sınıflandırılmaktadır. Ekstrahepatik Kolanjiokarsinomlar (EHKK) ise hiler, orta ve distal KK olarak alt gruplara ayrılmaktadır. En çok görülen biçimi hiler tümörler ('*Klatskin*' Tümörü) olup bu tümörlerin sınıflandırılması için "*Bismuth-Corlette*" Sınıflaması kullanılmaktadır (2).

Histolojik olarak KK'nın çoğu (>%95) adenokarsinom'dur. KK patolojik olarak ise sklerozan (periduktal infiltrasyon), nodüler (kitle oluşturmuş) ve papiller (intraduktal büyüyen) olmak üzere 3 grupta değerlendirilir (3).

Günümüzde yeni tanısal tekniklerin ortaya çıkmasına rağmen KK tanısını koymak ve cerrahi öncesi değerlendirmesini yapmak oldukça güçtür. Diğer kanser ve metastazlarından (Örn: pankreas kanseri) ve iyi huylu safra kanalı darlıklarından ayırt edilmesi çok önemlidir (2,4).

KK tanısı ve cerrahi öncesi değerlendirilmesi için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Transabdominal Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Endoskopik Ultrasonografi (EUS), Magnetik Rezonans Koloanjiopankreatikografi (MRKP) ve Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi (ERKP) değerlendirme için en çok tercih edilen yöntemlerdir. Bu yöntemlerin herbirinin değerlendirmedeki doğruluk oranları değişmektedir. Bu görüntüleme yöntemleri aracılığıyla yapılan girişimsel işlemler ile tanıya katkıda bulunacak biyopsi ve sitolojik materyaller alınabilmektedir. ERKP sırasında uygulanan fırça sitoloji yöntemiyle de KK tanısına katkıda bulunulmakla birlikte bu yöntemin duyarlılığı %33-80 arasında değişmektedir. Doku örneklemedeki duyarlılık, deneyimli merkezlerce EUS iğne biyopsisi ve endobiliyer forseps kullanımı ile artırılabilir. Buna ilaveten yeni geliştirilen *peroral* kolonjioskop ile EHKK tanısını % 100 doğrulukla konabildiğini gösteren yayınlar da bulunmaktadır (4).

EUS safra yollarını değerlendirmek için en uygun yöntemlerden biridir. Çünkü EUS, özellikle ana safra kanalını duodenum duvarından, yüksek frekanslı ultrasonik proba, ayrıntılı değerlendirme imkanı sunmaktadır (4).

Ancak literatürde KK'nın EUS tanı kriterleri henüz ortaya konmamıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız, EUS ile KK tanısı konulan hastalarımızda retrospektif olarak EUS görüntülerini değerlendirilerek BT ve ERKP görüntüleri ile karşılaştırılması ve KK'nın EUS bulgularını ortaya koymaktır.

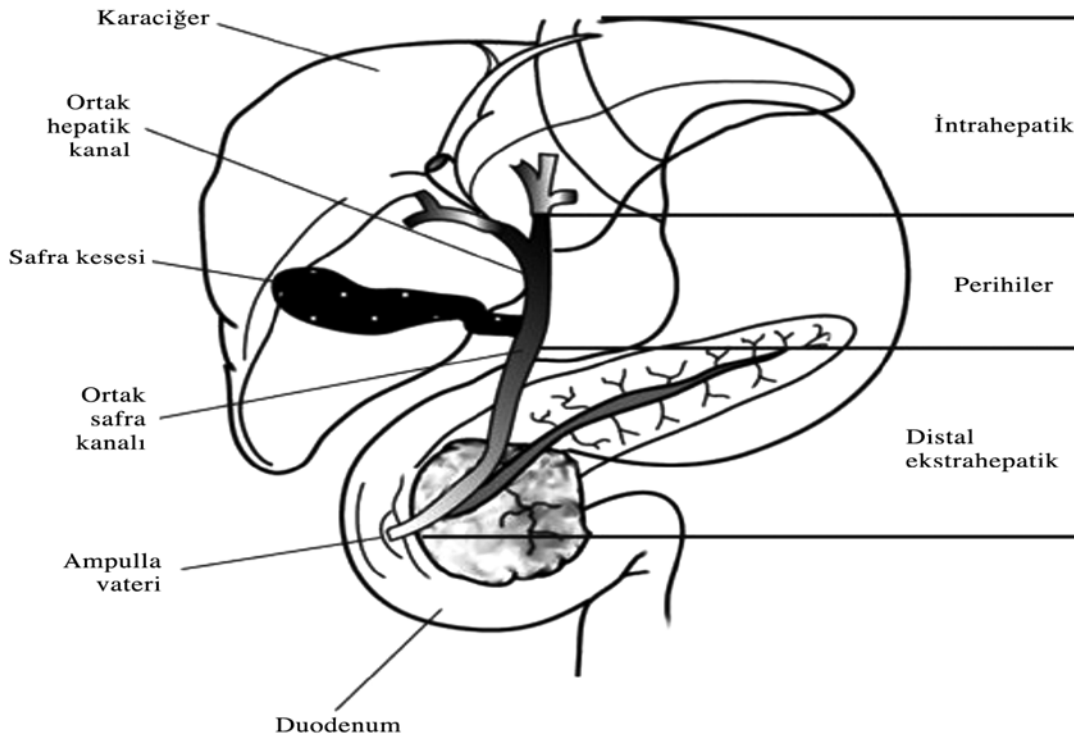
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolanjiokarsinom

Kolanjiokarsinoma ilk kez Durand-Fardel tarafından 1840 yılında tariflenmiştir (5). Kolanjiokarsinomlar intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden kaynaklanan kanserlerdir. Çoğu, lokal olarak ilerlemiş lezyon olarak teşhis edilirler. Son yıllarda KK terimi intrahepatik, perihiler ya da distal ekstrahepatik safra kanallarının kanserlerini tanımlamada kullanılmaktadır. Bu tanımlamada safra kesesi ve ampulla vateri kanserleri yer almamaktadır (6).

2.1.1. Anatomi ve Tümör Sınıflaması

Farklı klinik prezentasyon ve tedavi yöntemlerinden dolayı kolanjiokarsinomlar lokalizasyonlarına göre 3 farklı grupta incelenir: intrahepatik, perihiler ve distal ekstrahepatik (Şekil 1).



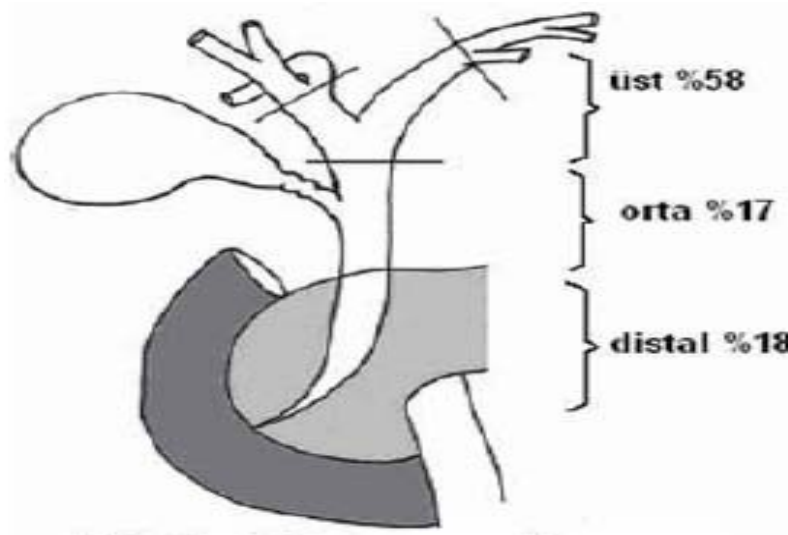
Şekil 1. Safra kanalı kanserlerinin sınıflaması (26).

2.1.1.1. İntrahepatik Kolanjiokarsinom

Küçük intrahepatik kanallardan (periferik kolanjiokarsinom) ya da sol ve sağ hepatic kanalların birleşme yerinin hemen proksimalindeki büyük intrahepatik kanallardan kaynaklanır (6). Dünyada intrahepatik kolanjiokarsinom (İHKK) görülme sıklığı lokal jeografik risk faktörleri ve genetik farklılıklar nedeniyle değişkendir. Kuzey Tayland'da prevalans erkekler arasında 96/100.000 iken, Avustralya'da 0-2/100.000 olarak görülmektedir. ABD'de geçen 30 yılda insidansı % 165 artmıştır. Zamanla artan görülme sıklığından dolayı mortalite oranı da artmıştır (5). Tüm primer hepatic tümörlerin %10-15 ini oluşturmaktadır. Yaşamın 7. dekatında ki E/K =1.5 olarak görülmektedir (7). Görülme sıklığının artmasında yaşam süresinin uzaması ve tanısai araçların gelişmesi rol oynamaktadır (5).

2.1.1.2. Ekstrahepatik Kolanjiokarsinom

Perihiler (proksimal) KK'lar üst ve orta KK olarak ayrılır. Pankreas içinde kalan safra yolundan kaynaklanan tümörler ise distal KK olarak adlandırılır (8) (şekil 2).



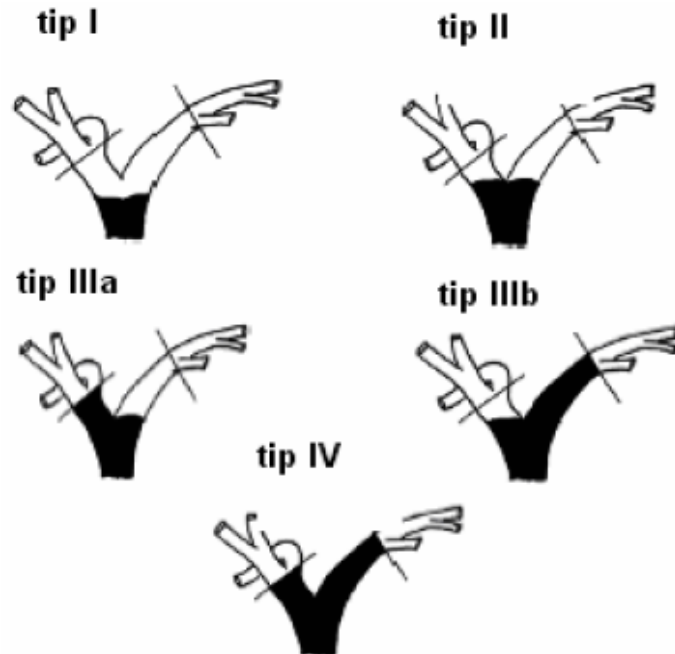
Şekil 2. KK'nın safra ağacı boyunca yerleşme bölgeleri ve oranları (9).

2.1.1.2.1. Perihiler Kolanjiokarsinomlar

Tüm kolanjiokarsinomaların %60-80'inden sorumludur. Ortak hepatic kanal bifurkasyonunu tutan tümörler intrahepatik ya da ekstrahepatik olup olmadığına

bakılmaksızın Klatskin tümörleri olarak adlandırılır (6). Bu adlandırma ilk kez 1965 yılında *Klatskin* tarafından kullanılmıştır (7). On yıl sonra da hepatik kanalların tutulum paternine göre *Bismuth ve Corlette* bir sınıflama oluşturmuştur .

- **Tip 1:** Sağ ve sol hepatik kanalların birleşim yerinin altındaki tümörler
- **Tip 2:** Sağ ve sol hepatik kanalların birleşim yerindeki tümörler
- **Tip 3:** Ortak safra kanalını ve sağ (3a) ya da sol (3b) hepatik kanalı tıkayan tümörler
- **Tip 4:** Multisentrik ya da bileşkeyi ve sağ ve sol hepatik kanalların her ikisini de tutan tümörlerdir (10).



Şekil 3. Perihiler kolanjikarsinomların Bismuth-Corlette sınıflaması (10). Siyah alanlar tümörü, beyaz alanlar normal safra kanallarını göstermektedir.

1.1.2.2. Distal Kolanjiokarsinom

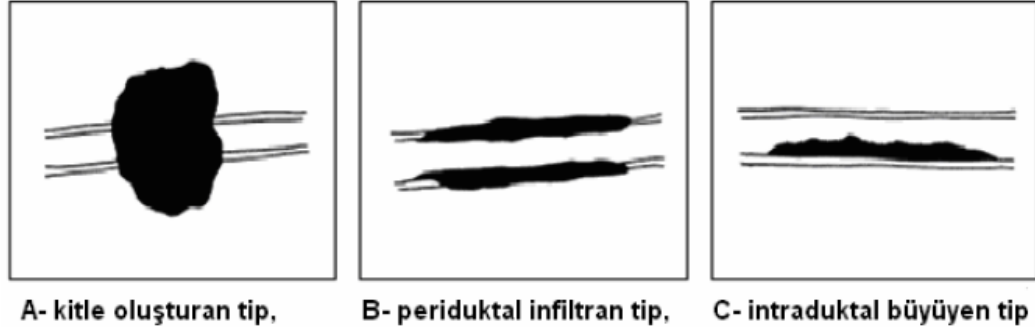
Distal kolanjiokarsinom tüm kolanjiokarsinomların % 10-30'undan sorumludur (6).

2.1.2. Patoloji

Kolanjiokarsinomların %90'dan fazlası adenokarsinom, kalanların da çoğu skuamöz hücreli karsinomdur (7). KK'lar içerdikleri gland sayısı oranına göre iyi

differansiye (%95), orta differansiye (%40-94) ve kötü differansiye (%5-39) olarak da sınıflandırılırlar (11).

Japon kanser çalışma grubu da KK'nın makroskopik görünümüne göre bir sınıflama yapmıştır. Buna göre İHKK'lar kitle oluşturan, periduktal infiltratif, intraduktal veya miks tip olmak üzere 3 gruba ayrılırlar (12).



Şekil 4. Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu'na göre kolanjiokarsinomların morfolojik sınıflaması

Benzer olarak EHKK'lar da nodüler lezyonlar, sklerozan darlıklar ve papiller büyüme şeklinde sınıflandırılmıştır (7).

2.1.2.1. Sklerozan Tip

Yoğun desmoplastik reaksiyon ile karakterizedir. Yoğun fibrozis biyopsi ve sitoloji ile preoperatif tanıyı zorlaştırır. Safra kanal duvarını erken dönemde invaze etmeye eğilimlidir ve sonuç olarak operabilite ve kür oranları düşüktür. İntraduktal yayılım kolanjiografide primer sklerozan kolanjiti (PSK) taklit edebilir. Ne yazık ki kolanjiokarsinomların çoğu bu tiptir. Bir çalışmada 194 perihiler tümörün % 94'ü, 80 distal tümörün 79'u ve 9 intrahepatik kolanjiokarsinomun tümü sklerotik adenokarsinom olarak saptanmıştır (13).

2.1.2.2. Nodüler Tip

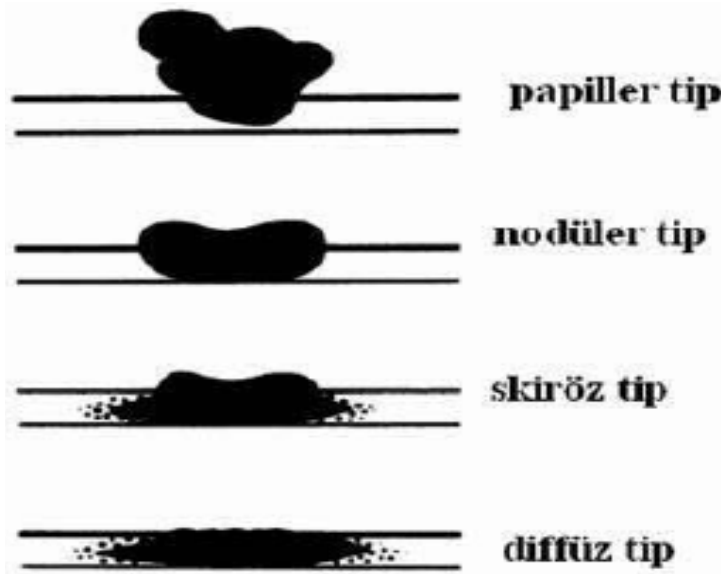
Son derece invaziv ve çoğu tanı esnasında ilerlemiş tümörlerdir. Rezektabilite ve kür oranları çok düşüktür.

2.1.2.3. Papiller Tip

Kolanjiokarsinomun en nadir formudur. Hastalığın seyrinde erken dönemde safra tıkanıklığına neden olan ortak safra kanalının büyük kitleleri olarak prezente olur. Bu nedenle rezektabilite ve kür oranları en yüksektir.

Her üç tipin ortak özellikleri yavaş büyüme, yüksek oranda lokal invazyon, müsin üretimi ve sinirlere yayılımdır. Uzak metastazlar ise seyrektrir. İHKK'ların çoğu desmoplastik reaksiyonlu adenokarsinomdur.

Büyük intrahepatik safra kanallarında papiller büyüme ve periduktal infiltrasyon tipikken küçük kanallardan kaynaklanan tümörler hepatosellüler karsinom benzeri bir görünüme sahiptir. İnvaziv kanserlere ek olarak hepatolithiazis gibi kronik safra hastalık zemininde gelişen İHKK safra epitelyal displazi ve karsinoma insutu gibi prekanseröz lezyonlarla karakterizedir (6).



Şekil 5. Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin Makroskobik görünümleri (14).

2.1.3. İmmünohistokimya

Normal ya da malign safra epiteli tarafından farklı olarak eksprese edilen protein olmadığından patognomonik histokimyasal test yoktur. Ancak sitokeratin, CEA ve müsin ile immunohistokimyasal boyama tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Özellikle sitokeratin-2 pozitifliği safra kanal orjini ile ilişkilidir (6).

2.1.4. Moleküler Patogenez

Hem onkojenler (K-ras, c-myc, c-neu, c-erb-2, c-met) hem de supresör genleri (p53, SMAD4) içeren moleküler defektler safra kanal tümörlerinde tanımlanmıştır. Tümörlerin %37-80'inde P53 “*over ekspresyonu*”, %21-100'ünde K-ras anormal *ekspresyonu* saptanmıştır. Bu genetik değişiklikler daha agresif tümör fenotipi ile ilişkilidir. Safra örneklerinde bu mutasyonların saptanması kolanjiokarsinom tanısında sitopatoloji duyarlılığını güçlendirebilir. Ancak genetik değişikliklerin kolanjiokarsinomageneze etkisi belirsizdir. PSK zemininde KK başlangıcı ve progresyonuna p16INK4a promotör nokta mutasyonunun yol açtığı ileri sürülmektedir (5).

2.1.5. Epidemiyoloji

KK'lar tüm gastrointestinal malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar. İnsidansı ABD'de 1-2/100.000'dir. KK insidansı yaşla artar. Hastalar tipik olarak 50-70 yaşlarındadır. Hastalık PSK ve koledok kisti olanlarda 2 dekat daha erken görülür. PSK'nın erkeklerde daha yüksek insidansından ötürü hafif bir erkek hakimiyeti vardır. Geçmişte İHKK'lar karaciğer kanserleri, EHKK'lar safra kesesi kanserleri içinde sınıflandırıldığından insidansla ilgili verileri yorumlamak zordur. Bilinmeyen nedenlerle son yirmi yılda İHKK da artış, EHKK insidansında azalma görülmüştür. Bu artışın muhtemel nedeni olarak yeni tanı metodlarının gelişmesi ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda da siroz, alkolik karaciğer hastalığı, hepatit C virüs enfeksiyonunun artışı ilişkili olduğu söylenmiştir. EHKK insidansında azalma nedeni ise açıklanamamıştır (6).

2.1.6. Risk Faktörleri

Spesifik risk faktörleri hastaların çoğunda gösterilemese de bir grup risk faktörü tanımlanmıştır. Başlıca risk faktörleri PSK, kolestaz ve koledok kistleridir (7).

2.1.6.1. Primer Sklerozan Kolanjit

Kolanjiokarsinomların %30'u ülseratif kolit olsun ya da olmasın PSK'lı hastalarda görülmektedir. PSK'lı hastalarda yıllık kolanjiokarsinom insidansı %0.6-1.5'dur (15). Otopsi serilerinde risk %8-40 arasında rapor edilmiştir. KK, PSK'lı hastalarda 30-50 yaşlarında gelişir ancak safra ağacının diffüz anormalliğinden dolayı tanı koymak zordur. Olguların 1/3'den fazlası PSK tanısının ilk iki yılında teşhis edilir ve risk inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) süresinden bağımsızdır (5).

PSK'lı hastalarda KK gelişme nedeni anlaşılamamıştır. Sigara, alkol, genetik polimorfizm risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür. PSK'lı hastalarda KK için prediktif faktörler; ani hızlı gelişen sarılık, açıklanamayan kilo kaybı, biliyer darlık nedeniyle proksimal safra kanallarında belirgin dilatasyon, serum CA (karbohidrat antijen) 19-9 düzeylerinin 100U/ml nin üzerinde olması ve sitoloji örnekleri ve safra kanalı fırça biyopsi örneklerinde hücresel displazi olmasıdır (5).

Sirozlu hastalarda 6 aylık, siroz olmayanlarda yıllık intervallerle fizik muayene, USG ve CA 19-9 takibi önerilmektedir. Siroz yokluğunda risk azalmaz. Başlangıç ERKP'de sellüler atipisi olanlarda yıllık ya da 6 aylık aralıklarla CA 19-9, USG, sitoloji ya da biyopsi ile ERKP takibi önerilmektedir (6).

2.1.6.2. Fibrokistik Hastalık

Caroli sendromu, konjenital hepatik fibrozis ve koledok kistleri gibi konjenital anomalilerde malign değişim riski yaklaşık %15'dir. Ortalama tanı yaşı 34'tür. Tedavi edilmemiş kistli hastalarda kolanjiokarsinom insidansı %28'dir. Karsinogenez mekanizması tam bilinmese de safra stazı, pankreas sıvısının reflüsünden kaynaklanan kronik inflamasyon ya da safra tuz taşıyıcı proteinlerde anormallikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (5).

2.1.6.3. Parazitik Enfestasyonlar

Clonorchis ve *opisthorchis* gibi parazitik enfestasyonlar İHKK ile ilişkilidir. Bu parazitler özellikle pişmemiş balıklar yoluyla alınır. Bu parazitlerin etkisi ile proksimal safra ağacında kronik inflamasyon ve bunun sonucunda epitelde malign transformasyon meydana gelir (5).

2.1.6.4. Kolelitiazis ve Hepatolitiazis

Kolelitiazis ile safra kesesi kanseri arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen KK ile daha azdır. Kronik intrahepatik taş hastalığı (hepatolitiazis) ile KK arasında açık ve güçlü bir ilişki vardır. Özellikle Güneydoğu Asya'nın bazı bölgelerinde endemiktir. 40 yaş üstü, uzun süreli hepatolitiazis hikayesi olanlarda kilo kaybı, serum alkalen fosfataz düzeyinde artış, serum karsinoembriyjenik antijen (CEA) 4,4 ng/ml üzerinde olanlarda düşünülmelidir (6).

2.1.6.5. Toksik Maruziyet

Özellikle 1920-1950 yılları arasında radyokontrast madde olarak Thorotrast (thorium dioxide) kullanılan hastalarda 30-35 yıl sonra KK gelişimi bildirilmektedir. Genel popülasyona göre KK riskini 300 kat artırmaktadır. Az sayıda çalışmada vinil klorid, asbestoz ve nitrozaminlerin KK ile ilişkisi gösterilmiştir (7). Alkol ve sigara ile ilgili veriler çelişkilidir (5). Sigara kullanımı ile PSK hastalarda KK gelişimi arasında güçlü ilişki bulunmuştur. İzoniazid ve ilk jenerasyon oral kontraseptif ajanların da KK riskini artırdığına ait çalışmalar bulunmaktadır. (7).

2.1.6.6. Lynch Sendromu Tip II

Lynch sendromu '*Hereditär Non poliposis Koli*' olarak da adlandırılır. Tip II de kolorektal kansere ek olarak diğer sistem kanserleri de olaya eşlik eder (6).

2.1.6.7. Biliyer Papillomatozis

Biliyer papillomatozis safra kanallarında multipl adenomatoz polipler, tekrarlayan karın ağrısı, sarılık ve akut kolanjit ile karakterizedir (6).

2.1.6.8. Kronik Viral Hepatitler

Amerika Birleşik Devletleri'nde KK hastalarda Hepatit C virüsü (HCV) prevalansı 4 kat fazla bulunmuştur. Bu Tayland ve İtalyada yapılan farklı çalışmalarda doğrulanmıştır. KK'lu hastalarda Japonyada yapılan bir çalışmada HCV ve Hepatit B virüs (HBV) görülme sıklığı sırasıyla %23 ve %11.5 bulunmuştur.

Kronik viral hepatitler özellikle İHKK için risk faktörü olarak değerlendirilmektedirler (7).

2.1.6.9. Non Viral Kronik Karaciğer Hastalığı

Etyolojiden bağımsız olarak karaciğer sirozu normal popülasyona göre KK riskini 10 kat artırmaktadır. Non viral kronik karaciğer hastalıkları da İHKK ile ilişkili gözükmetedir (6).

2.1.6.10. Diyabetes Mellitus

KK insidansı vaka kontrollü çalışmalarda normal popülasyondan 2 kat daha yüksek saptanmıştır (7). İHKK ile ilişkili gözükmetedir (6).

2.1.6.11. Obesite

Yapılan bir çalışmada KK için risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (1).

2.1.6.12. HIV Enfeksiyonu

HIV enfeksiyonu İHKK için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (7).

2.1.7. Klinik Özellikler

Hastaların üçte ikisi 50-70 yaş arasındadır. Hafif bir erkek hakimiyeti vardır. Klinik bulgular büyük oranda tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Hastaların %90'dan fazlası obstruktif sarılık ile gelir. Bununla beraber erken perihiler kanserli hastalar (henüz safra kanal obstrüksiyonu olmayanlar) müphem abdominal ağrı ve anormal karaciğer biyokimyasal testleri ile başvurabilir. Diğer yaygın görülen semptomlar kilo kaybı, iştahsızlık, akolik gayta ve kaşıntıdır. Kolanjit olabilir, fakat genellikle sadece perkütan ya da endoskopik safra manüplasyonu sonucudur. Fizik muayenede sıklıkla sarılık vardır. Distal kolanjiokarsinomlu ileri olgularda hepatomegali ya da palpabl safra kesesi olabilir (5,6).

2.1.8. Tanı

KK tanısını koymak oldukça zordur. Çünkü kolestaz, karın ağrısı ve kilo kaybı triadı hepatobiliyer ya da pankreas malignitesini düşündürür. Ayırıcı tanıda koledok taşı, benign (özellikle postoperatif) safra kanal striktürleri, sklerozan kolanjit, kronik pankreatit ya da pankreas kanserinin ortak safra kanalına basısı düşünülmelidir. Safra yolları malignensisi bulguları olan hastaların üçte birinde benign fibrozan hastalık ya da safra kanallarını tıkayan başka bir metastatik malignite tespit edilebilir. Karaciğer biyokimyasal testlerinin bahsedilen durumların ayırıcı tanısında yeri çok azdır. Çünkü hemen hepsinde sarılık ve alkalen fosfatazda artış vardır (6,7).

2.1.9. Laboratuvar Bulguları

Total bilirubin (sıklıkla 10 mg/dl üstünde) ve direkt bilirubin, alkalen fosfataz (genellikle 2-5 kat artar), 5'nükleotidaz ve gama-glutamil transferaz düzeylerinde artış gibi safra tıkanıklığını destekleyen bulgular en önemli olanlardır. Transaminazlar başlangıçta normaldir ancak safra tıkanıklığı ilerlediğinde transaminaz artışı ve protrombin zamanında uzama aşık hale gelir (17). Tüm olguların %10'undan azını oluşturan intrahepatik safra kanallarını tutan kolanjiokarsinom farklı şekilde seyredebilir. Sarılık daha az görülür, müphem bir sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı, serum alkalen fosfataz seviyelerinde artış ve normal ya da hafifçe yükselmiş bilirubin seviyeleri görülür (13).

2.1.10. Tümör Belirteçleri

Kolanjiokarsinomlu hastalarda tanı koydurucu spesifik tümör belirteci yoktur. Bununla birlikte en çok kullanılan tümör belirteçleri karbohidrat antijen CA 19-9 ve CEA'dir (5).

2.1.10.1. Karsinoembriyonik Antijen

Primer olarak kolorektal kanser belirteçidir. Kolanjiokarsinom tanısında yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (5). 44'ü kolanjiokarsinomlu 333 primer sklerozan kolanjitli hastanın incelendiği bir seride 5.2 ng/ml üzerindeki serum CEA

seviyesi KK tanısı için %68 duyarlı (%95 CI %48-84) ve %82 özgül (%95 CI %74-85) bulunmuştur (17). Safra CEA seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise CEA seviyeleri kolanjiokarsinomda benign safra striktürlerine göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur. Primer sklerozan kolanjit ve koledok kisti olan hastalarda ise CEA değerlerinin bu iki grup arasında yer aldığı gösterilmiştir (6).

2.1.10.2. Karbohidrat Antijen 19-9

Yapılan bir çalışmada 14'ü kolanjiokarsinomlu toplam 218 primer sklerozan kolanjitli hastada 129 U/ml serum CA 19-9 seviyesinin kolanjiokarsinom tanısında duyarlılığı %79, özgüllüğü %99 ve pozitif prediktif değeri (PPD) % 57 (18), 63.2 U/ml seviyesinin duyarlılığı %90, özgüllüğü %98 ve PPD % 42.3 bulunmuştur (19). Primer sklerozan kolanjit olmayan 103 hastalık bir seride kolanjiokarsinom tanısında 100 U/ml'lik serum CA 19-9 seviyesinin duyarlılığı %53 ve benign safra kanal striktürleri için (n=26) %92 bulunmuştur (20). İnoperabl KK'lu hastalar operabl KK'lular ile karşılaştırıldığında ortalama CA 19-9 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benign ve malign safra kanal hastalığının ayırımı sırasında optimal eşik değeri kolanjit (ateş, lökositoz ve sağ üst kadranda ağrısı) ve kolestaz (serum bilirubin >3 mg/dl) varlığından etkilenir. Kolanjit ve kolestazı olmayan hastalarda CA 19-9 >37 U/ml eşik değeri malignite için %73 duyarlı ve %63 özgüllüğe sahip bulunmuştur (21). Oysa her iki durumdan birinin varlığında aynı eşik değer kullanımı ile özgüllük %42'ye gerilemektedir. Böylece akut kolanjitli hastalarda serum CA 19-9 konsantrasyonları iyileşmeden sonra tekrar değerlendirilmelidir.

Günümüzde PSK'lı hastalarda kolanjiokarsinom tanısından 400 U/ml'nin üzerindeki CA 19-9 değerlerinde şüphe edilmektedir. Serum CA 19-9 seviyeleri ayrıca hastalık nüksünün saptanmasında ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde faydalı olabilir (6).

2.1.10.3. Kombine CEA ve CA 19-9

CA 19-9 ve CEA kombine indeks ($CA\ 19-9 + (CEA \times 40)$) kavramı kullanılmaya başlanmış, bununla ilgili olarak radyografik olarak tam ortaya konamayan hastalığı olan 11 hastanın 6'sında, kolanjiokarsinomlu 15 hastanın 10'unda doğru sonucu saptamada katkısı olmuştur. Yalancı pozitiflik görülmemiştir

(14). Bununla beraber PSK'lı 72 hastada CA 19-9 kullanımının (*cut off* değeri ≥ 37 U/ml) duyarlılığı %63, kombine CA 19-9/CEA indeks kullanımının duyarlılığı sadece %33 bulunmuştur (15). PSK'lı hastalara odaklanan bir seride 45 hastaya (8'inde kolanjiokarsinom mevcut) her iki test yapılmış ve 5.2 ng/ml üzerindeki CEA ve 180 U/ml üzerindeki CA 19- 9 eşik değerlerinin duyarlılığı %100 (%95 CI %65-100) ve özgüllüğü %78 (%95 CI %63-90) bulunmuştur (6).

2.1.10.4. Biliyer İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

Kolanjiokarsinom hücreleri tanıda potansiyel olarak faydalı biliyer insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) sekrete ederler. Bir çalışmada kolanjiokarsinomu pankreas kanseri ya da benign safra anormalliklerden ayırmada safra IGF-1 düzeyi kullanılmış ve doğruluğu yüksek oranda saptanmıştır (16). Ancak bu bulguların desteklenmesi için ek çalışmalar gerekmektedir.

2.1.11. Radyografik Değerlendirme

Radyografik çalışmalar sarılığın nedeninin saptanmasında (safra kanal striktürlerinin malign ya da benign olup olmadığı), kolanjiokarsinom şüpheli hastalarda tedavi planlanmasında önemli rol oynar. PSK'lı hastalarda kütle lezyonları görüntülemeye saptanır ve hastalarda sıklıkla belirgin intrahepatik dilatasyon gelişmez. Yüksek bir şüphe indeksi ve multidisipliner araştırma gereklidir.

Sarıklı hastaların pek çoğunda safra kanal dilatasyonunu doğrulamak, obstrüksiyon yerini lokalize etmek ve safra taşlarını dışlamak için başlangıçta USG yapılır (6).

2.1.11.1. USG

Biliyer obstrüksiyonu değerlendirmede ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. EHKK tanısında duyarlılığı %89, doğruluğu %80-%95 arasında değişmektedir. İHKK USG'de kütle lezyonu olarak görülür. Diğer İntrahepatik solid kitlelerden ayırımı zor olabilir (7). Perihiler ve ekstrahepatik kanserler özellikle küçük olduklarında saptanamayabilir, fakat obstruktif karaciğer segmentleri boyunca duktal dilatasyon gibi indirekt bulgular varsa tanıya işaret eder. Taş yokluğunda duktal dilatasyon (normal erişkinlerde >6 mm) obstruktif bir lezyona işaret eder. Proksimal

lezyonlar sadece intrahepatik kanallarda dilatasyona yol açarken distaldeki lezyonlar hem intra hem de ekstrahepatik kanallarda dilatasyona yol açar (6).

Bazı KK tiplerinde spesifik USG bulguları saptanabilir.

- Klatskin tümörlerinde; sıklıkla segmental dilatasyon ve sağ ve sol kanalların birleşmemesi,
- Papiller tümörlerde; polipoid intraluminal kütleler,
- Nodüler kolanjiokarsinomlarda; duvar kalınlaşması şeklinde kendini gösteren düzgün sınırlı kütleler olarak görünür.

Safra kanalları PSK ve sirozlu KK'lu hastalarda dilate görülmeyebilir. Yapılan bir çalışmada USG, hepatik ven tutulumu olan 16 hastanın 13'ünü saptamıştır (%81 duyarlılık, %97 özgüllük, %87 PPD) (6). Kolanjiokarsinomlu 41 hastalık ikinci bir seride (portal ven trombozunun cerrahide gösterildiği) USG 38'ini preoperatif olarak saptamıştır (%93 duyarlılık, %99 özgüllük, %97 PPD ve %98 Negatif prediktif değer (NPD) (22) .

2.1.11.2. Bilgisayarlı Tomografi

BT'de İHKK irregüler kenarlı hipodens lezyon ve değişik derecelerde gecikmiş venöz faz tutulumu ile karakterizedir (23). Bu karakteristik görüntü prognoz ile paraleldir. Çünkü hiperattenüe KK oldukça agresif seyredir (24). İHKK'nın diğer BT bulguları periferik intrahepatik safra kanallarında genişleme ve kalınlaşma ile karaciğer kapsülünde çekilmedir (25).

EHKK, genellikle duktal duvarda fokal kalınlaşma ile giderken bir çok vakada çok küçük oldukları için tespit edilemezler. Güncel bir çok çalışmada EHKK'yı tespit etmede kontrastlı multidedektör BT'de bile (*accuracy*) doğruluk oranının %78-%92 olduğu gösterilmiştir (25,26).

Trifazik BT KK tanı ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. KK'da lokal yayılımı, damarsal tutulumu, lenf nodu tutulumunu ve uzak metastaz varlığını gösterir (23). 4 kanallı multidedektör BT'nin hepatik arter invazyonunu göstermede duyarlılığı %100, özgüllüğü %90, portal ven invazyonunda duyarlılığı %92, özgüllüğü %90 olarak bulunmuştur (27). Kontrastlı BT EHKK'un indirek bulguları

olan biliyer duktal dilatasyon ve hepatik lobar atrofiyi göstermede de kullanılır. Hepatik lob atrofisi, karşı lobun hipertrofisi ile ilişkilidir. Bu durum “Atrofi-Hipertrofi kompleksi” olarak bilinir. Eğer KK bir lobta biliyer akımı ve portal veni tıkamış ise karşı lobda kompensatuar hipertrofi gelişir (28). BT’nin tanıda belirgin katkısı olsa bile tümörü tespit edebilme oranının genel olarak %60 larda kaldığı bulunmuştur (29). KK rezektabilitesinin değerlendirilmesinde ise doğruluk oranı %60-85 arasında değişmektedir (30).

2.1.11.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme ve Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve MRKP biliyer ağaçta 3 boyutlu görüntüleme imkanı sunar. Bir çok çalışmada KK’da MRKP kullanımı değerlendirilmiştir. MRG ve MRKP, KK’un hepatobiliyer sistemdeki yeri ve yayılımı ile vasküler invazyon, lenfadenopati ve uzak metastazların değerlendirilmesinde önemli rol oynar (31-35). İHKK T1 ağırlıklı imajlarda hipointens, T2 ağırlıklı imajlarda hiperintens bir lezyon olarak gözükür. T2 ağırlıklı görüntüler fibrozis alanlarına karşılık gelen santral hipointensite gösterir. MRKP’de EHKK’da İHKK gibi gözükür, ancak periferik duktal dilatasyonla birlikte. 4711 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde MRKP nin şüpheli biliyer hastalıkları tespitde duyarlılığı %88, özgüllüğü %95 bulunmuştur (36). MRG lenf nodu tutulumunu %66 doğrulukla, portal ven invazyonunu duyarlılığı %78 ve özgüllüğü %91 olarak, arteriyel invazyonu duyarlılığı %58-73 ve özgüllüğü %93 olarak tespit etmiştir (37,38,39).

2.1.11.4. Kolanjiografi

Hiler kolanjiokarsinom düşünülen hastalarda MRKP ve BT büyük oranda kolanjiografinin yerini almıştır (40). Şüpheli obstrüksiyon seviyesi distaldeyse ya da safra ağacının preoperatif drenajı gerekli ise kolanjiografi hala endike olabilir. Pekçok cerrah hala rezektabilite için MRKP’den ziyade ERKP ya da Perkütan Transkolanjiografi (PTK)’deki görüntülere güvenir. Yöntem seçimi, kısmen klinisyenin ulaşabileceği endoskopist ya da radyoloji uzmanına bağlıdır. MRKP gibi

teknikler daha az invazivdir ve kolanjiografiye eşit olarak doğruluğu çalışmalarda gösterilmiştir (7).

Komplet biliyer obstrüksiyonu olan bir hastada ERKP proksimal biliyer ağacı, PTK ise distal biliyer bölümü değerlendiremez. Kolanjiografinin duyarlılığı %75-85, özgüllüğü %70-75, doğruluk oranı ise %95 olarak bulunmuştur (32,41,42). Bu invaziv girişim sonucunda ortaya bir takım komplikasyonlar çıkabilir. %4-10 oranında post ERKP pankreatiti, %30- 100 gibi değişen oranlarda bakteriyobiliya, kanama, sepsis, vasküler yaralanma ve ölüm görülebilir (42,43,44). Öte yandan gereken durumlarda hem ERKP hem de PTK diagnostik safra örneği ve fırça sitoloji örneği elde etmede kullanılabilir. ERKP ya da PTK ile safra örnekleri kolanjiokarsinom olgularının yaklaşık %30'unda pozitif sitoloji ile sonuçlanacaktır. Geniş bir prospektif çalışmada rutin sitolojinin duyarlılığı %9-24, özgüllüğü %60-100 bulunmuş ve bu işlemlerde patoloğun deneyiminin çok önemli olduğu vurgulanmıştır. KK'da biyopsi ve fırça sitolojinin değerinin oldukça düşük olmasının nedeni tümörün desmoplastik reaksiyon göstermesi ve etrafındaki fibröz stromanın çok az miktarda malign kolanjiosit içermesinden kaynaklanmaktadır (45). Halen yeni sitolojik analiz teknikleri olan *Digital image analyze* ve *Fluorescence in situ hybridization* üzerinde çalışmalar devam etmektedir. ERKP ile safra ağacın enstrumantasyonu bir kez başarılıldığında safra drenajı sağlamak için endoprotez yerleştirilebilir. Böylece enfeksiyon ve kolanjit riski azalır (33).

2.1.11.5. Kolanjioskop

Per oral kolanjioskop veya koledokoskop direk doku örnekleme ve görüntülemesi ile tanı kapasitesini artırmaktadır. Fukuda ve arkadaşları ERKP'ye kolanjioskopun eklenmesinin safra kanalı darlıklarında duyarlılığı %100 özgüllüğü %87 ye çıkardığını bulmuşlardır (46). Günümüzde *peroral* kolanjioskop, pahalı maliyeti ve özel uzmanlık gerektirmesinden dolayı çok az merkezde uygulanmaktadır. Halen *Spy Glass* gibi yeni teknolojik uygulamalar araştırma düzeyindedir (47,48).

2.1.11.6. Endoskopik Ultrasonografi

Endosonografi kolanjiokarsinoma tanı ve evrelemede en güncel görüntüleme yöntemlerinden biridir (1). EUS, endoskopa yerleştirilen yüksek frekanslı ultrason probaları ile görüntülemenin sağlandığı bir cihazdır. Endosonografinin avantajı, organ ve dokuları doğrudan duodenum ve mideden çok yakın olarak yüksek frekanslı ultrasonik proba ayrıntılı biçimde görüntülemeyi sağlamasıdır. Prospektif bir çalışmada KK şüphesi olan hastalarda endosonografinin tanısal duyarlılığı %79, özgüllüğü ise %62 bulunmuştur. Yapılan güncel bir metaanalizde ise KK tanısını koymada EUS'un duyarlılığı %78, özgüllüğü %84 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca EUS İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (EUS- İİAB) preoperatif olarak doku örnekleme yapmak ve evrelemeye katkıda bulunmak amacıyla kullanılmaktadır (7). KK tespit edilen hastaların %50'den fazlasında lenfadenopati (LAP) mevcuttur. Ancak bunlar preoperatif görüntüleme yöntemlerinde görülemeyebilirler (49). EUS preoperatif LAP tespitinde oldukça kullanışlı olup aynı zamanda bu LAP'den biyopsi yapılmasını da sağlar. EUS ile yapılan İİAB ile ERKP de uygulanan fırça biyopsisinden daha yüksek oranda malignensi tespit edilir (5). EUS eşliğinde yapılan İİAB ile değerlendirilen şüpheli KK'lu hastalarda tanısal duyarlılık %86, özgüllüğü ise %100 olarak rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada EUS-İİAB nin hastaların tedavilerine yaklaşımda %84 oranında etkisi olmuştur (40). EUS-İİAB ile negatif fırça biyopsisi olan *Klatskin* tümürlü hastalarda tanısal doğruluk %89 oranında tespit edilmiştir (1). EUS eşliğinde İİAB biliyer ağaçta kontaminasyona yol açmasada bu yöntem ile peritoneal ekim riski mevcuttur (1). Distal malignitelerin saptanmasında EUS eşliğinde İİAB fırça biyopsili ERKP'den daha yüksek duyarlılığı sahiptir. Proksimal safra kanal lezyonlarının görüntülenmesi ve evrenmesinde EUS'un rolü distaldeki kadar yüksek değildir. Çünkü, proksimal safra yolları EUS görüntüleme alanının nispeten dışında ve distale göre uzak kalmaktadır. Pankretik karsinom (n=54) ve kolanjiokarsinomu (n=19) içeren 73 hastalık bir serideki hastaların hepsine preoperatif EUS, USG, BT ve anjiyografi yapılmış. Kanser saptanmasında EUS (%96) USG (%81), BT (%86) ve anjiyografiye (%59) önemli oranda üstün bulunmuştur. Portal venöz invazyon tanısı için EUS'un duyarlılığı ve doğruluğu sırasıyla (%95 ve

%93), USG (%55 ve %67), BT (%65 ve %74) ve anjiyografi'nin ise (%75 ve %79) olup EUS daha sensitif ve daha doğru bulunmuştur (18).

2.1.11.7. Pozitron Emisyon Tomografisi

Safra kanal epitelinin yüksek glukoz tutma özelliğinden dolayı KK görüntülenebilir (50). Bir cm'den küçük nodüler KK'lar saptanabilir, fakat infiltratör tümörler için daha az yararlıdır. Okült metastazların saptanmasında pozitron emisyon tomografisinin (PET) rolü daha muhtemeldir (6). Anderson ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada infiltratif tümörde duyarlılığı %18 iken büyüklüğü en az 1 cm olan KK'da duyarlılığı %85 bulunmuştur (51). PET ve PET/BT, KK'nun tanısı yanında evrelemede de faydalıdır. Güncel bir çalışmada PET'in KK da tanısal duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %78 bulunmuştur. KK'nın evrelemede ise PET/BT'nin duyarlılığı T2 evresinde %25, T3 evresinde %70, T4 evresinde %66 bulunmuştur (7). Uzak metastazların değerlendirilmesinde duyarlılığı %55, özgüllüğü %87 iken, lokal LAP değerlendirmesinde duyarlılığı %41, özgüllüğü %80 olarak bulunmuştur (52). PET tedaviye yanıtı değerlendirmede de kullanılır. Chikamoto ve arkadaşlarının yaptığı küçük serili bir çalışmada HCC'li hastalarda rezeksiyon sonrası lokal rekürrense duyarlılığı %80 bulunmuştur (53). PET'in sınırlı yardımının olduğu durumlar mevcuttur. PET özellikle PSK ve kolanjit gibi biliyer inflamatuvar durumlarda yanlış pozitif sonuç verirken, müsinöz KK'lu hastalarda yanlış negatif sonuç verir (54).

2.1.11.8. Anjiyografi

Portal ven trombozu ve hepatik arter trombozunu doğru bir şekilde gösterir. Bununla beraber multifazik BT ya da MRKP varlığında cerrahi öncesi nadiren gerekir (6).

2.1.12. Preoperatif Doku Tanısı

Eğer tanısal sitoloji ve biyopsi desteği yoksa bile klinik ve radyolojik bulgular ile KK tanısı düşünülmelidir (55). Biliyer darlığın açıklanabilir başka bir sebebi yoksa hasta KK olarak kabul edilip tedavi edilmelidir. Ancak sitopatolojik inceleme sonucunun %10-15 oranında benign çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır

(56,57). Yüksek riskli hastalar için onaylanmış bir izlem ve tarama programı halen yoktur. Bazı otörler KK tanısından şüphelendiklerinde hastanın non invaziv yöntemlerle (tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri) takip edilmesini, invaziv işlemlerin sadece sitoloji ve biyopsi ile palyatif stent yerleştirmek amaçlı yapılmasını önermektedirler (58). Hiler malignite şüpheli hastalarda doku tanısı koymak mümkün olsa da sıklıkla zordur. Cerrahi öncesi doku tanısı koyma gerekliliği klinik duruma bağlıdır. Karakteristik malign hiler safra obstruksiyon bulguları olan hastalarda doku tanısı cerrahi planlanması için gerekli değildir ve palyatif tedavi planlanması için de gerekli olmayabilir (6).

Doku tanısının önemli olduğu durumlar:

- Klinik olarak orjini belirsiz striktürler (safra yolu cerrahi öyküsü, safra kanal taşları ve PSK)
- Radyoterapi ve kemoterapiden önce (özellikle bir klinik çalışmada yer alacak hastalarda)
- Hasta ve hekimin doku tanısı olmadan cerrahi tedavide isteksiz olması (59).

2.1.13. Laparoskopi

Radyolojik çalışmalarla metastatik hastalığın açık kanıtı olmadıkça gerçek operabilite sadece operatif değerlendirme ile belirlenebilir. Laparoskopi inoperabl hiler ve distal kolanjiokarsinomlu hastaların çoğunu saptayabilir. Yapılan bir çalışmada laparoskopik incelemenin %42 oranında gereksiz laparotomiye önlediği gösterilmiştir (1,60). Bununla beraber gerçek rezektabilite çoğu kez komplet abdominal eksplorasyondan sonra belirlenebilir. Sonuç olarak preoperatif kolanjiokarsinomun kesin tanısını koymak zor olabilir. Bu önemli bir klinik durumdur çünkü safra kanal malignitesini destekleyen kolanjiogram ve semptomları olan hastaların üçte bir kadarı benign fibrozan hastalık ya da safra kanalı obstruksiyonu yapan başka bir metastatik maligniteye sahiptir (6).

Preoperatif değerlendirme tipik olarak USG, dinamik CT, MRKP ve/veya fırçalama ya da biyopsili ERKP'yi içerir. CA 19-9 gibi tümör markırları tanıyı doğrulamak için biyopsi ya da fırçalama ile beraber faydalı olabilir. Doku tanısı

doğrulanamazsa USG ya da CT rehberliğinde perkütanöz biyopsi düşünülmelidir. Yoğun tanısal girişimlerden sonra bile pekçok hastada tanıyı doğrulamak için cerrahi eksplorasyon gerekir.

2.1.14. Kolanjiokarsinoma Evrelemesi

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 KK'nın sınıflandırması sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2'de görülmektedir (61). Uygun teknikler kullanılarak tümörün safra yollarındaki yayılımı, bölgesel lenf nodlarının durumu, damarsal yapıların invazyonu ve metastazların varlığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (62).

Tablo 1. İntrahepatik KKA'nın AJCC'ye göre TNM sınıflaması.

İntrahepatik KK'da TNM patolojik klasifikasyonu

Evre	Tümör	Nod	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 N	M1

T1; vasküler invazyon olmayan 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, N0; bölgesel lenf nodlarına metastaz yok, N1; bölgesel lenf nodlarına metastaz, M0; uzak metastaz yok, M1; uzak metastaz var

Tablo 2. Ekstrahepatik KKA'nın AJCC'ye göre TNM sınıflaması.**Ekstrahepatik KK'da TNM patolojik klasifikasyonu**

Evre	Tümör	Nod	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; ana portal ven veya onun bilateral olarak dallarını, ana hepatik arter, veya kolon, mide, abdominal duvar gibi diğer bitişik yapılardan herhangi birini tutan tümör, N0; bölgesel lenf nodlarına metastaz yok, N1; bölgesel lenf nodlarına metastaz, M0; uzak metastaz yok, M1; uzak metastaz var.

2.1.15. Tedavi

Kolanjiokarsinomda bireyselleştirilmiş tedavi gerekmesine rağmen hastalığın lokalize ve operabl ya da ilerlemiş ve inoperabl olup olmasına göre tedavi seçeneği değişir. Gerçek operabilite değerlendirmesi sıklıkla sadece eksplorasyon esnasında belirlenebilir (6).

2.1.15.1. Cerrahi Tedavi

Ortalama 5 yıllık yaşam beklentisi %5-10'dur. Cerrahi tedavi sadece kür olasılığı sağlar. Distal kolanjiokarsinomlar en yüksek operabilite oranlarına sahipken proksimal, özellikle perihiler tümörler en düşük operabilite oranlarına sahiptir. Büyük bir seride operabilite oranları distal, intrahepatik ve perihiler lezyonlar için sırayla %91, %60 ve %56 bulunmuştur. Potansiyel olarak küratif rezeksiyonlarda bile tümörsüz sınırlar proksimal tümörlerin sadece %20-40, distal tümörlerin %50'sinde elde edilir. 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. EUS, 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 (13, 62, 63, 64, 65)

Safra Kanalı Kanserlerinin Radyolojik inoperabilite Kriterleri (63)

1. Sekonder dalcıklara kadar iki taraflı hepatik safra kanal tutulumu
2. İki taraflı hepatik arter tutulumu
3. Bifürkasyona kadar ana portal ven tutulumu
4. Karşı taraf portal venin tutulumu ile birlikte bir hepatik lobun atrofisi
5. Karşı taraf sekonder hepatik kanal tutulumu ile birlikte bir hepatik lobun atrofisi
6. Uzak metastaz

2.1.15.1.1. İntrahepatik Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi

İntrahepatik KK'da da en etkili tedavi cerrahi rezeksiyondur. Genellikle tanı konduğunda büyük boyutlara eriştiğinden geniş hepatik rezeksiyon gerektirir. Cerrahi yaklaşımda yine temel amaç tümör negatif sınır elde etmektir. Bu yüzden selektif ipsilateral portal ven embolizasyonunun cerrahi prosedüre eklenmesi önerilmektedir. Portal ven embolizasyonunun daha agresif hepatik rezeksiyon ve daha fazla küratif tedaviye imkan sağladığı bazı raporlarda ileri sürülmektedir (45,66).

2.1.15.1.2. Perihiler Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi

Porta hepatis proksimalindeki anatomik bölge üzerinde yerleşen tümörlerin cerrahisi güçtür, buna rağmen prognozun ana belirleyicisi tümörün histolojik evresidir (67). Sadece safra kanal rezeksiyonu, hepatik kanal bileşkesi ve kaudat lob dallarının erken tutulumundan dolayı yüksek lokal rekürrens oranlarına yol açar. Modifiye edilmiş hepatik rezeksiyonunun eklenmesi rezektabilite oranlarını iyileştirir.

Tip 1 ve 2 lezyonlar için ekstrahepatik safra kanallarının ve 5-10 mm safra kanal marjini ile safra kesesi *en-blok* rezeksiyonu ve *Roux-en-Y* hepatikojejunostomili reyonel lenfadenektomi prosedürü uygulanır.

Tip 3 tümörler için yukardaki işleme ek olarak hepatik lobektomi yapılır. Tip 2 ve 3 lezyonlar sıklıkla kaudat lob kanallarını tuttuğundan cerrahların çoğu rutin kaudat lob rezeksiyonu tavsiye eder.

Tip 3 ve 4 lezyonlarda deneyimli merkezlerde hepatektomi ve portal ven rezeksiyonu gibi agresif yöntemler rutin uygulanmaktadır. Seçilmiş hastalarda 5 yıllık survi oranları %20-50 arasındadır (6).

2.1.15.1.3. Distal Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi

Distal lezyonlar genellikle pankreatikoduodenektomi (*Whipple* prosedürü) ile tedavi edilir. Pilor koruyucu operasyon tercih edilir ve hastaların çoğunda uygulanabilir. 5 yıllık survi oranları ortalama %15-25'tir, fakat seçilmiş hastalarda (nod-negatif hastalık için komplet rezeksiyon alan hastalar) %55 kadar yüksek olabilir. Ana portal ven ya da ana hepatik arter invazyonunun radyografik kanıtının olması durumu tartışmalıdır. Perihiler tümörler üst hepatoduodenal ligament içinde seyrederek karaciğer ve majör vasküler yapılara uzanabilirler. Bu yüzden operasyon öncesi değerlendirilmeleri zordur (68,69,70).

2.1.15.2. Preoperatif Biliyer Dekompresyon

Obstruktif sarılıkla başvuran hastalarda preoperatif safra drenajının laparotomiden önce gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Klinik çalışmalarda sonuçlar değişkendir. Genellikle stentlemeden kaçınılır. Çünkü cerrahların çoğu intraoperatif olarak stent varlığını, proksimal tümör varlığını belirlemede bir engel olarak görür. Öte yandan kolestaz, karaciğer disfonksiyonu ve biliyer siroz, biliyer tıkanıklığın uzamasıyla hızla gelişir. Karaciğer disfonksiyonu derecesi cerrahi sonrası mortalite ve morbiditeyi artıran temel faktördür. Serum bilirubin düzeyi 10 mg/dl'den yüksek olanlarda preoperatif safra drenajının yapılması, serum bilirubini 3 mg/dl'nin altına geriledikten sonra operasyon girişiminde bulunulması tavsiye edilmektedir. Ancak direkt olarak cerrahi önerenler de vardır (6).

Biliyer stentleme malign biliyer darlığı olan hastalarda sarılığın düzeltilmesinin etkili bir yoludur, fakat sağ kalım üzerinde anlamlı etkisi yoktur. 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 KK'lı hastalarda başarı ile kullanılmıştır. Metalik ve plastik stentlerin kullanımını karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır (71,72). 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 seçimdir. Çünkü bu hastalarda metalik stent daha az süre hastanede kalma ve daha düşük maliyet sağlamaktadır. Metalik stentler tıkanıklarında lümeni içerisinden yeni metalik yada plastik stent takılmasına olanak sağlarlar (45,49).

2.1.15.3. Preoperatif Portal Ven Embolizasyonu

Karaciğer volümü %25'den az olan hastalarda rezeksiyondan önce lobar hipertrofiye neden olmak için portal ven embolizasyonu önerilmektedir (6).

2.1.15.4. Kemoterapi

Safra yolu 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 (73). Ancak KK'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 (49,63,73).

2.1.15.5. Adjuvan Tedavi

Cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavinin faydası tartışmalıdır. Komplet rezeksiyondan sonra adjuvan radyoterapi ya da kemoradyoterapi kullanımı

önerilmemektedir. Kontrollü çalışmaların eksikliğine rağmen cerrahi sonrası mikroskopik pozitif rezeksiyon sınırlı hastalarda eksternal radyasyon tedavisi önerilmektedir. Rezeksiyon sonrası makroskopik hastalığı olanlar için konvansiyonel doz eksternal radyasyon tedavisi ve 5-fluorourasil içeren kemoradyoterapi önerilir (6).

2.1.15.6. Radyoterapi

Komplet cerrahi rezeksiyonu takiben lokal rekürrens siktir. Birçok çalışmacı postoperatif radyasyonu tavsiye etmektedir (63). KK'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 (49,63,74).

2.1.15.7. Fotodinamik Terapi

İnoperabl kolanjiokarsinomlu hastalar için önemli bir palyasyon seçeneğidir. Fotodinamik tedavi lokal olarak ilerlemiş inoperabl ya da rekürren hastalığı olanlar için stent yerine tavsiye edilmektedir (6). Serum bilirubininde anlamlı azalmalar ve performans skorunda düzelmeler görülmüştür. Ancak halen deneyseldir ve işlem oldukça pahalıdır. Fotodinamik tedavinin faydasının tespiti için daha geniş ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (63,75,76).

2.1.15.8. Ortotropik Karaciğer Transplantasyonu

Kolanjiokarsinom tedavisinde standart bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmemektedir. Sadece klinik araştırma protokollerinin bir parçası olarak erken evre hastalıklı seçilmiş hastalarda düşünülebilir (6). KK'lı seçilmiş hasta gruplarında Karaciğer (Kc) transplantasyonunun sonuçlarının diğer kronik Kc hastalığı için uygulanan transplantasyon sonuçları ile benzer olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte halen bazı araştırmacılar KK tedavisinde Kc transplantasyon endikasyonunu sadece araştırma protokolünün parçası olarak tanımlamışlardır (45,63,77).

2.2. Endoskopik Ultrasonografi

Endoskopik ultrason veya endosonografi (EUS) her geçen gün önemi artan bir endoskopik yöntemdir. EUS'nin temel çıkış noktası transabdominal ultrasonografinin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya ulaşabilmektir (78). EUS, biliyer obstrüksiyon, şüpheli koledokolitiazis, etiyojisi açıklanamayan biliyer darlıklar, idiopatik pankreatit, açıklanamayan sağ üst kadran ağrısı ve biliyer sistemdeki kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (79).

2.2.1. Endosonografide Temel Prensipler

Gastrointestinal kanal ultrasonik dalgalar için mükemmel bir pencere görevi görür. Ultrasonografide frekans ile penetrasyon derinliği arasında ters orantı vardır. EUS'da organlara yakınlığı nedeniyle derin penetrasyona gerek olmadığından, yüksek frekanslı (5-20 mhz) dalgalar kullanılarak yüksek rezolüsyonlu görüntüler elde edilir. İnsan kulağının duyabildiği ses frekans aralığı 15-20000 Hz (1 Hz =1 siklus/sn) arasındadır. İnfrasound 20 Hz ve altında yer alırken, ultrasound 1-30 mhz arasında yer alır. Ses dalgalarının hızı içinden geçtiği dokunun yoğunluğu ve elastik özelliklerine göre değişir. Hava, yumuşak doku veya kemik dokusunda farklı hızda seyrederek. Ultrason prob cihazı ultrason dalgalarını üretmek için dizayn edilmiştir. Prob piezoseramikten imal edilmiştir. Bu madde elektrik impulslarını ses dalgasına, ses dalgalarını elektrik impulslarına dönüştürür. Probun gönderdiği ultrasonik dalgalar dokulara ulaştığında yansıma ile proba dönerler ve görüntüler oluşur (78-80).

2.2.2. Endosonografi Türleri

Görüntüleme lineer ve radyal ekoendoskoplar kullanılmaktadır (79). Genellikle yandan görüşlü endoskopi ile konveks ultrason probu birleştirilerek lineer EUS oluşturulur ki bu özellikle hepatopankretobiliyer sistemde İİAB için ideal olan cihazdır. Önden görüşlü olup etrafına balon yerleştirilmiş olan radyal ultrason prob ise gastrik lezyonların ve duvar katmanları ile ilişkisinin değerlendirilmesinde yarar sağlar. Radyal EUS 270 derece tarama yapabilir (80). Radyal ekoendoskop ile

incelemeye başlandığında oryantasyon daha kolay sağlanmakta ve dopler yardımıyla inceleme daha etkin ve kolay olmaktadır (79).

2.2.3. Teknik

Gastrointestinal sistem duvarlarını incelemek için yapılan endoskopik prosedürler içinde biliyer sistemin değerlendirilmesi en zor olanıdır. Endoskopist bulbus ve duodenum II. segment içinde manevralar yaparak görüntü sağlamaktadır. Bunun için endoskopistin hem intestinal yapıyı hemde bu bölgenin anatomisini iyi bilmesi ve deneyimli olması gerekir (79).

2.2.4. EUS Endikasyonları

EUS endikasyonları zamanla artmakta gün geçtikçe yeni kullanım alanları ortaya çıkmaktadır.

- 1) Gastrik, rektal ve özofagial kanserlerin evrelemesinde,
- 2) Gastrointestinal duvar ya da komşu yapıların anormal yapılarının değerlendirilmesinde,
- 3) Kalınlaşmış gastrik foldların değerlendirilmesinde,
- 4) Pankreatik kanserlerin evrelendirilmesinde ve doku biyopsisi ile tanı konulmasında,
- 5) Pankreas hastalıklarının irdelenmesinde (şüpheli kitleler, kistler vb),
- 6) Safra kanal taşlarının teşhisinde ERKP'ye alternatif olarak,
- 7) Pankreas kanserine bağlı ağrıyı önlemek için çölyak blokajı,
- 8) Psödokistlerin EUS ile drenajı,
- 9) EUS yardımıyla mediastinal lenf düğümlerinden biyopsi alınması söylenebilir (81).

2.2.5. Kolanjiokarsinoma ve EUS

EUS KK'nın tanı ve evrelemesi için son zamanlarda en çok kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir (82). EUS eşliğinde İİAB ile LAP örnekleme

yapılması evrelemede büyük rol oynar. Fırça sitolojisi negatif olan *Klatskin* tümörlü vakalarda EUS ile %89 oranında KK tanısı konmuştur (83). KK şüphesi olan vakalarda yapılan prospektif bir çalışmada EUS'un duyarlılığı %79, özgüllüğü %62 bulunmuştur (84). 9 çalışmayı içeren bir metaanalizde ise EUS'un duyarlılığı %78 özgüllüğü %84 bulunmuştur (85). Literatürde EUS ile KK'nın görünüm paternini ortaya koyan çalışma yoktur. Mohamadnejad ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 81 KK'lı olgunun 76 (%94) sında kitle tespit edilmiştir. Tespit edilen kitlelerin 73 tanesi (%96) hipoeoik ve 3 tanesi ise (%4) heterojen eko paterninde bulunmuştur (4).

2.2.6. EUS ile Evreleme

Safra yollarının endosonografik evrelemede TNM sınıflaması kullanılır. Qilian ve arkadaşları (86) ekstrahepatik safra kanalı tümörü olan 18 hastayı preoperatif olarak değerlendirmişler bunun sonucunda T sınıflaması ile genel doğruluk %72 ve N sınıflaması ile doğruluk %61 bulunmuştur. Mukai ve arkadaşları ana safra kanalı tümörü olan 16 hastayı T ve N evrelemesine göre değerlendirmiş daha sonra bu hastaların tümü operasyona alınmıştır. Malign hastalığın yayılımı (T evreleme) EUS ile %81, lenf nodülü evrelemesi %81 olarak bulunmuştur (87).

Tio ve arkadaşları proksimal safra kanalı kanserlerini EUS ile evrelemişler ve EUS ile tümörün T evresini %86 doğrulukla, N evresini %64 doğrulukla tespit etmişlerdir (88). Lenf nodu tanı doğruluğu EUS rehberliğinde iğne biyopsisi ile %91 e çıkmıştır (89).

Safra kanalı rezektabilitesinin değerlendirilmesinde portal venöz invazyon anahtar faktördür. Prospektif bir çalışmada EUS USG, BT ve Anjiografi ile portal ven invazyonunun tespiti açısından karşılaştırılmıştır. Bu vakaların hepsi cerrahi olarak rezeke edilmiş olup değerlendirme sonucunda doğruluk oranları EUS da %93, USG de %74, BT de %84 ve anjiografide %89 bulunmuştur (18).

Bu çalışmalar sonucunda EUS'nin kolanjiokarsinoma da duyarlılığı ve özgüllüğü bildirilmiş olmasına rağmen endosonografik olarak belirgin tanısal kriterler ortaya konamamıştır. Bu çalışmada KK tanısını almış olan vakaların endosonografik görüntüleri değerlendirilerek KK için endosonografik bulguları ortaya koymayı amaçladık.

3. MATERYAL ve METOT

Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (SDÜTF) Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2008 - Ocak 2011 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.1. Materyal

3.1.1. Hasta Grubu Özellikleri

Endosonografi ünitesinde Ocak 2008 - Ocak 2011 tarihleri arasında EUS uygulanan 1524 hasta arasından Kolanjikarsinoma tanısı konmuş 35 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Ölçütleri

EUS ile Kolanjikarsinoma tanısı konmuş hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak değerlendirilerek BT sonuçları, EUS rapor ve görüntüleri, ERKP rapor ve görüntüleri ile varsa EUS-İİAB, operasyon notları ve postoperatif patoloji raporları değerlendirilmiştir. EUS tanıları ERKP, EUS-İİAB, cerrahi ve klinik takiple desteklenerek KK konan hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.1.2. Endoskopik Ultrasonografi

Tüm hastalara SDÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Endosonografi Ünitesi'nde EUS uygulanmıştır. Hastalara işlem öncesinde girişimsel işlemle ilgili ayrıntılı bilgi veren "bilgilendirme formları" okutularak işlemi kabul ettiklerine dair "onay formları" alınmıştır. Tüm hastalarımıza işlem sırasında midazolam ile bilinçli sedasyon ve kardiyorespiratuar monitorizasyon uygulanmıştır. Tüm endosonografik incelemeler tek endoskopist (Y.S.) tarafından radial video ekoendoskop (EG-3670 URK, Pentax Europe, Hamburg, Germany) ve lineer video ekoendoskop (EG-3830 UT, Pentax Europe, Hamburg, Germany) ile Hitachi EUB 6500 ultrasound prosesör (Hitachi Co. Ltd., Tokyo, Japan) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İşlem öncesinde hastalar işlemten dışlanma kriterleri açısından değerlendirilmiştir. (Tablo 3).

Tablo 3. İşlemden dışlanma kriterleri

• Semptomatik konjestif kalp yetmezliği
• Kontrol edilemeyen angina
• Son 6 ayda geçirilmiş myokardial infarkt
• Çalışmaya dahil edilmeden 6 ay önce geçirilmiş serebrovasküler olay
• Çalışma kompliansını etkileyebilecek potansiyel problem veya tıbbi kontrendikasyonun bulunması.

3.1.2.1. Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Endoskopik Ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (EUS-İİAB) uygulaması öncesinde hastalara işlemle ilgili ayrıntılı bilgi veren “bilgilendirme formları” okutularak işlemi kabul ettiklerine dair “onay formları” alınmıştır. Tüm hastalarımıza işlem sırasında midazolam ile bilinçli sedasyon ve kardiyorespiratuar monitorizasyon uygulanmıştır. Tüm EUS-İİAB işlemleri tek endoskopist (Y.S.) tarafından lineer video ekoendoskop (EG-3830 UT, Pentax Europe, Hamburg, Germany) ve Hitachi EUB 6500 ultrasound prosesör ile (Hitachi Co. Ltd., Tokyo, Japan) ile gerçekleştirilmiştir. İşlemlerde 19G (Sonotip II, Mediglob, Achenmühle, Germany) ve 22G (Sonotip II, Mediglob, Achenmühle, Germany) iğneler kullanılmıştır. İşlem öncesinde hastalar girişimsel işlem sırasında risk teşkil edebilecek ilaç kullanım öyküleri açısından değerlendirilmiştir. (Tablo 4).

Tablo 4. EUS-İİAB işlemi öncesi değerlendirilen parametreler

• Aspirin ve aspirin benzeri ilaçlar kullanımı (en az 7 gün önce kesilmiş olması)
• Clopidogrel bisülfat ve benzeri bileşiklerin kullanımı (en az 5 gün önce kesilmiş olması)
• Warfarin benzeri bileşiklerin kullanımı (en az 3 gün önce kesilmiş olması)
• Kanama yatkınlığı yapacak herhangi başka bir ilaç kullanılmaması konusunda gerekli uyarılar yapılmakta ve işlemden 8 saat öncesine kadar katı gıda alımı, 4 saat öncesine kadar da sıvı alımı durdurulmaktadır.

3.1.3. Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi

ERKP işlemi duodenoskop (ED-450XT5, Fujinon, Tokyo, Japan) kullanılarak floroskopi eşliğinde gerçekleştirilmiştir. Hastalara işlemle ilgili ayrıntılı bilgi veren

“bilgilendirme formları” okutularak işlemi kabul ettiklerine dair “onay formları” alınmıştır. Tüm hastalarımıza işlem öncesi profilaksi amacıyla seftriakson 1 gr, işlem sırasında barsak kasılmalarını azaltmak amacıyla hiyosin N-metil bromür, bilinçli sedasyon için midazolam ve kardiyorespiratuar monitorizasyon uygulanmıştır. ERKP işlemi öncesi endosonografik işlem öncesi uygulanan dışlanma kriterleri ve risk teşkil edebilecek ilaç kullanım öyküleri açısından hastalar değerlendirilmiştir.

3.2. Metod

3.2.1. Endosonografik İnceleme

EUS incelemesi sırasında lezyonun biliyer sistemdeki lokalizasyonu, tümörün görünümü ve ekojenitesi ile çevre dokulara yayılımı ve eşlik eden LAP bulunup bulunmadığı ayrı ayrı incelenerek kaydedildi. Ana safra kanalının intrapankreatik kesimindeki tümörler distal KK, diğerleri ise proksimal KK olarak değerlendirildi. Distal KK, pankreas adenokarsinomundan ayırt etmek için cerrahi ve EUS-İİAB sonucu olmayan olgularda ERKP, EUS ve BT görüntüleri kullanıldı.

Bu durumda ise aşağıdaki kriterleri taşıyan malignensiler distal KK olarak kabul edildi:

- 1) EUS ile sadece safra kanalı ile sınırlı olduğu görülen, pankreas kanalının normal olduğu tümöral yapı,
- 2) Kolanjiogram ile koledokta sınırlı malign yapı ve normal bir pankreatikogram (eğer varsa)
- 3) Sitolojik inceleme de kolanjiokarsinoma tanısı konmuş olması (4).

3.2.1.1. Kolanjiokarsinom için EUS ile Preoperatif İnoperabilite Kriterleri

1) Metastaz:

a) Sonografik veya histopatolojik görünümlü metastaz ile karaciğerde metastatik nodüllerin görülmesi,

b) Assit mevcudiyeti.

2) Lenfadenopati: Sonografik veya sitopatolojik malign görünümlü bölgesel olmayan lenf nodlarının varlığı.

3) Vasküler İnvazyon: Tümörün ana portal ven veya portal ven dallarını veya hepatic arter tutulumu göstermesi olarak kabul edildi (4).

3.2.1.2. Kolanjiokarsinom için EUS ile Vasküler Tutulum Kriterleri

Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı vasküler tutulum olarak kabul edildi:

- 1) Tümör ile vasküler yapı arasındaki 5 mm' lik "*interface echo*" kaybı (yapışıklık),
- 2) Düzensiz tümör - damar arayüzü,
- 3) "*Tumor in the vesse*" bulgusu,
- 4) Damarın tamamen tutulmuş olması ve *Doppler* ile akım alınamaması,
- 5) Tümör bölgesinde kollateral akım varlığı (82).

3.2.2. Kolanjiokarsinoma için BT ile Preoperatif İnoperabilite Kriterleri

1) Metastaz:

- a) Metastatik karaciğer nodüllerinin varlığı
- b) Assit varlığı

2) Lenfadenopati: Malign görünümlü bölgesel olmayan lenf nodlarının varlığı.

3) Vasküler invazyon: Yeniden yapılandırılmayacak kadar ana veya bilateral portal ven tutulumu ile yeniden yapılandırılmayacak kadar hepatic arter tutulumu (4).

3.2.3. Kolanjiokarsinom için Genel İnoperabilite Kriterleri

Aşağıdakilerden birinin varlığı inoperabilite için kriter kabul edildi:

- 1) Tümörün laparoskopi veya laparotomi sırasında inoperabl olarak tespit edilmesi,

- 2) Ameliyatsız tedavi ile takip edildiğinde; özellikle İİAB ile doğrulanmış malign bölgesel olmayan lenf nodlarının varlığı (Örn: aortakaval veya çölyak), malign assit varlığı, peritonitis karsinomatoza ve uzak metastazların olması (7).

4. BULGULAR

Kolanjiokarsinom tanısı konmuş 35 olgunun 12'si (%34) kadın, 23'ü (%66) erkek idi. Ortalama yaş 68,8 (43-85) olarak bulundu. Bu olguların 15 tanesi (%42.8) distal KK iken 20 tanesi (%57.2) proksimal KK idi.

4.1. Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Endosonografik tetkik öncesi 13 olgunun BT görüntülemesi mevcut değildi. BT tetkiki ile başvuran 22 olgudan 10'unda (%45.4) kitle tespit edilmişti. Bu 10 olgunun 5 tanesinde distal hipodens kitle lezyonu, 5 tanesinde ise proksimal hipodens kitle lezyonu tariflenmişti. Bu olguların EUS görüntülemelerinde de aynı lokalizasyonda kitle tespit edildi. Kitle görülmeyen 2 olguda vasküler invazyon mevcuttu. Proksimal koledokta hipodens kitle görülen bir vakada periportal patolojik LAP tespit edilmişti. Distal koledokta hipodens kitle lezyonu görülen 2 olgu ile kitle rastlanmayan 2 olguda karaciğer metastazları mevcuttu. BT de kitle rastlanmayan 3 olguda ERKP de distal KK, 9 olguda ise proksimal KK tanısı konmuştu. Distalde kitle tespit edilen olgularda İHSY ve EHSY geniş iken proksimalde kitle tespit edilen olgularda İHSY'da genişleme dikkati çekmekteydi. BT'de kitle saptanmayan 12 olguda EUS'da 9 olguda proksimal, 3 olguda ise distalde kitle tespit edildi.

4.2. ERKP Bulguları

ERKP işlemi sonucunda 16 olgumuz proksimal KK (resim 6) 11 olgumuz ise distal KK (resim 8) tanısını almıştır. 2 olgumuz ERKP işlemine alınamamış, 5 olgumuzda ise koledok kanülize edilememiştir. ERKP yapılan 27 hastadan 26 tanesinde ERKP işlemi ile EUS tanıları arasında tümör lokalizasyonu açısından farklılık saptanmadı. Bir olgumuzda EUS'ta distal koledokta kitle imajı ve koledokta difüz kalınlaşma tespit edilmiş iken ERKP işleminde ise bu olgumuzda koledokta genişleme ve daralmalarla seyreden bir görüntü elde edilmiş ve sklerozan kolanjit zemininde gelişmiş bir diffüz KK olarak kabul edilmiştir. Proksimal KK hastalarda ERKP işlemi ile 10 olgumuza *klatskin* tümörü tanısı konmuştu. *Klatskin* tümörlerinin 3 tanesi tip I, 4 tanesi tip II, 2 tanesi tip III b ve bir tanesi tip III a idi.

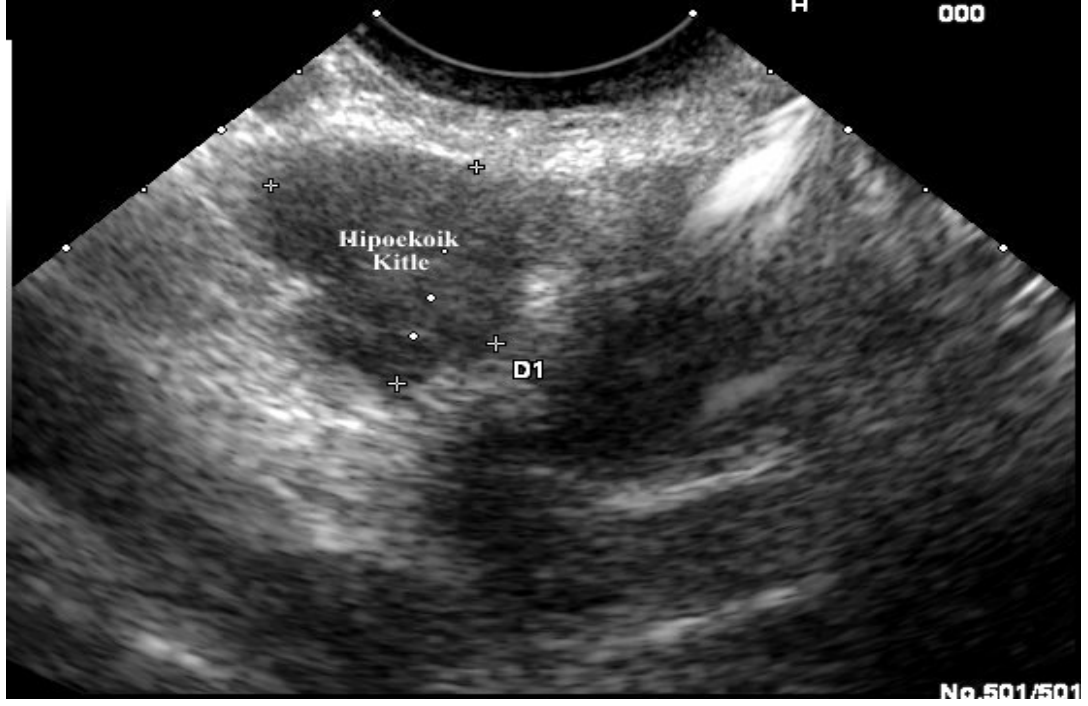
4.3. EUS Bulguları

EUS'da tespit edilen lezyonların 33 tanesi (%95) hipoeoik (resim 1), 2 tanesi izoeoik eko paterninde idi. İzoekoik eko paternine sahip 2 olgumuz sınırları belirgin ve düzenli kitle görünümündeydi (resim 2).

15 olguda kitle sınırları belirgin ve düzenli iken (resim 3), 20 olguda düzensiz ve sınırları belirsiz kitleler görülmüştür (resim 4). Sınırları belirgin ve düzenli 15 olgunun tamamında kitle net olarak görüntülenmiştir. Düzenli sınırlı bu kitlelerin 4 tanesi (%26.6) lümeni dolduran polipoid yapıda, 7 tanesi (% 46.6) koledok sınırını aşmamış fusiform duvar kalınlaşması şeklinde, 2 tanesi (%13.3) kistik görünümlü ve 2 tanesinde (%13.3) ise hem koledok duvar kalınlaşması hem de lümeni dolduran kitle mevcuttu. Diğer 20 olgunun tamamında ise lümen açıklığının net seçilememesine neden olan kitle mevcuttu. Tüm olgularımızda ana pankreas kanalı normaldi. Tüm olgular değerlendirildiğinde; 14 olgumuzda (%40) patolojik LAP (10 olguda periportal LAP, 4 olgumuzda çölyak LAP), 5 olguda (%14.2) organ tutulumu (3 olgumuzda duodenal invazyon, 2 olgumuzda pankreas invazyonu) ve 4 olgumuzda assit tespit ettik. 11 olguda (%31.4) vasküler tutulum mevcuttu (5 olgumuzda portal ven adezyonu ve 6 olgumuzda da portal ven invazyonu mevcuttu). 9 olgumuzda biliyer plastik stent görüldü.

Bu bulguların değerlendirilmesi sonucunda;

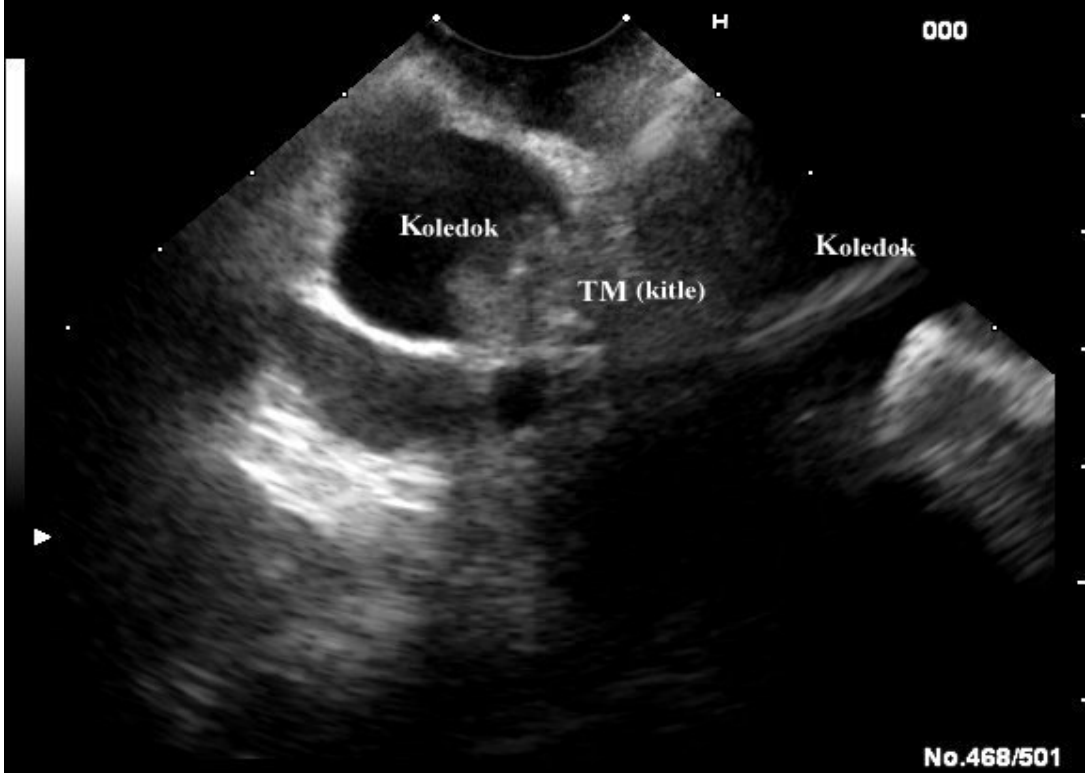
1. Düzensiz sınırlı, hipoeoik, safra yolları ile ilişkisi doğrudan gösterilemeyen,
2. Düzenli sınırlı hipoeoik, safra kanallarıyla ilişkisi gösterilebilen, lümene polipoid çıkıntı yapan veya ana safra kanalında diffüz, fusiform kalınlaşma şeklinde 2 patern tespit edilmiştir.



Resim 1. Sınırları düzensiz ve nisbeten belirsiz hipoekoik kitle



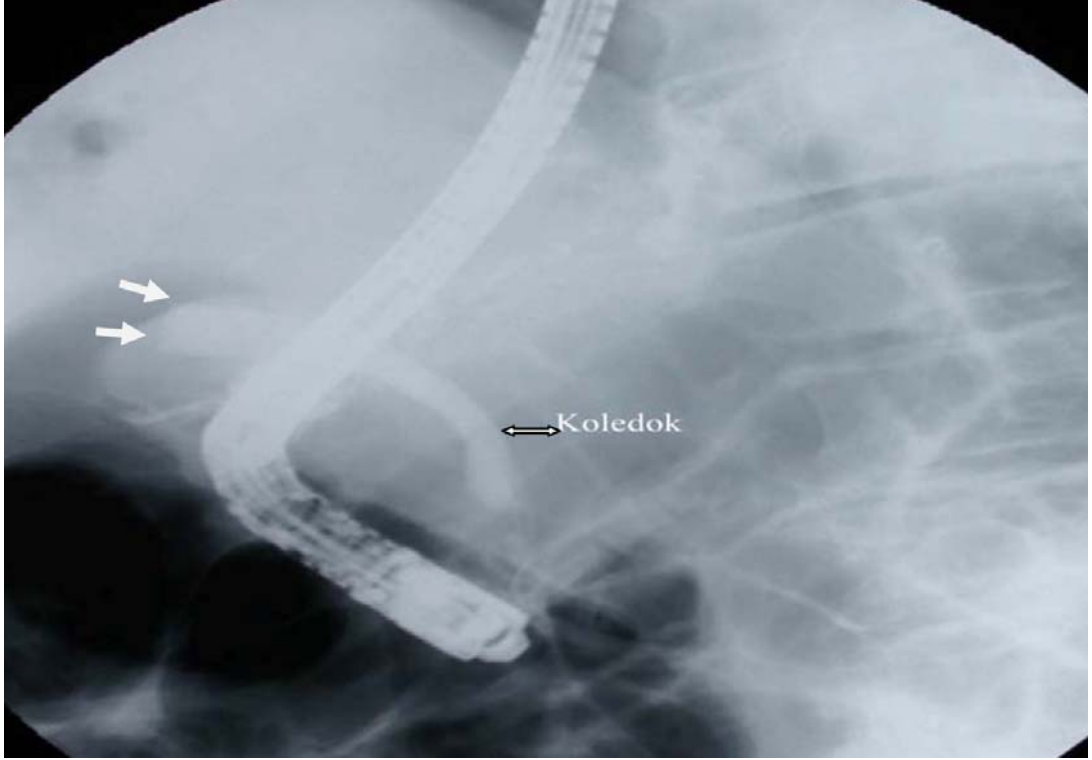
Resim 2. İzoekoik, belirgin sınırlı, net olarak gözlenen distal KK. Tümör koledok sınırını aşmamış, lümeneye polipoid çıkıntılar yapmış ve ana pankreas kanalı normal. TM: tümör (kitle)



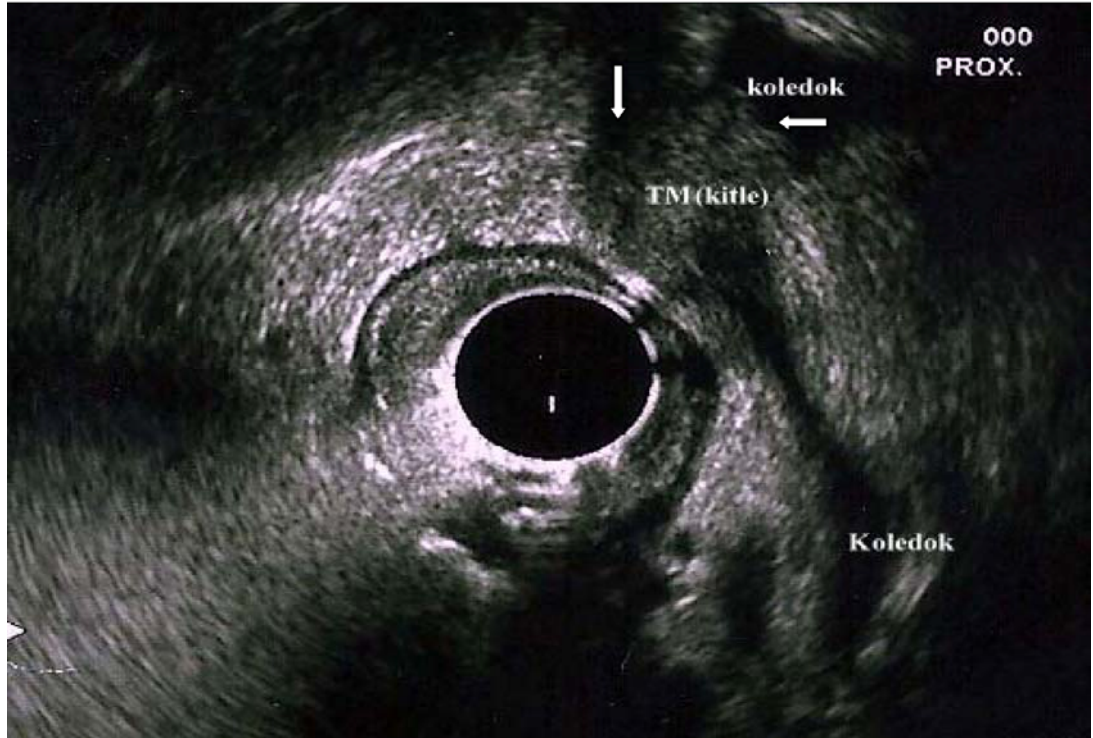
Resim 3. Safra yollarında genişlemeye yol açmış sınırları belirgin hipoekoik kitle. TM: tümör (kitle)



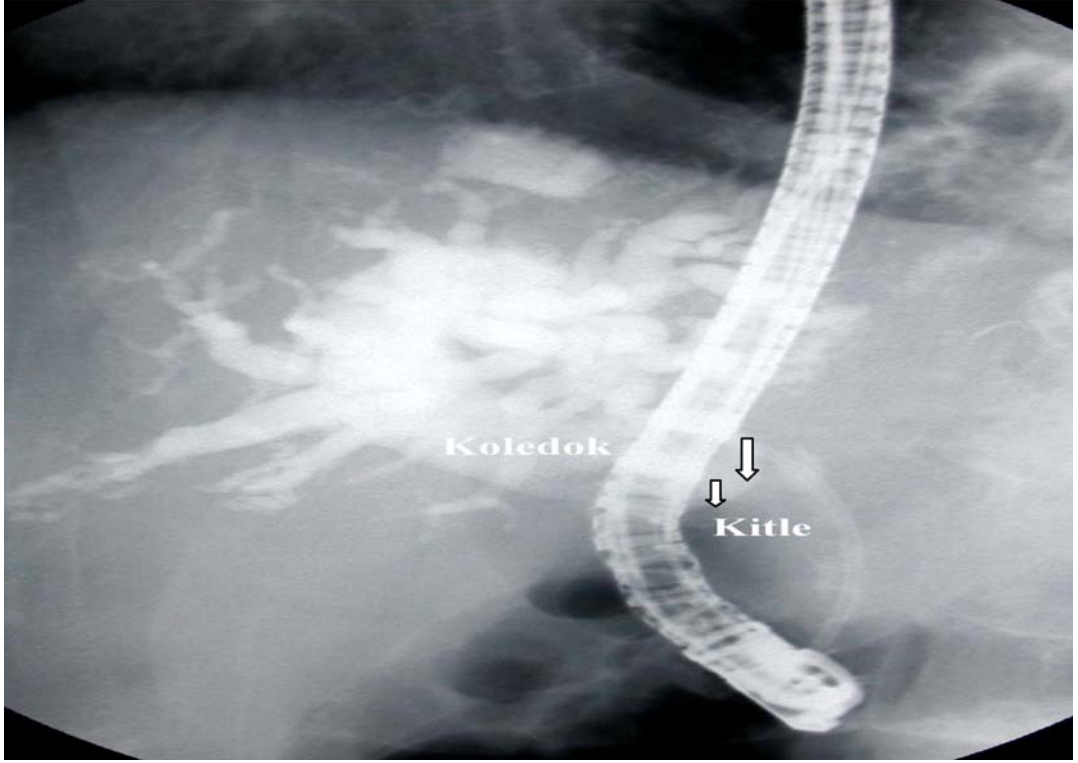
Resim 4. Düzensiz sınırlı hipoekoik kitle. TM: tümör (kitle)



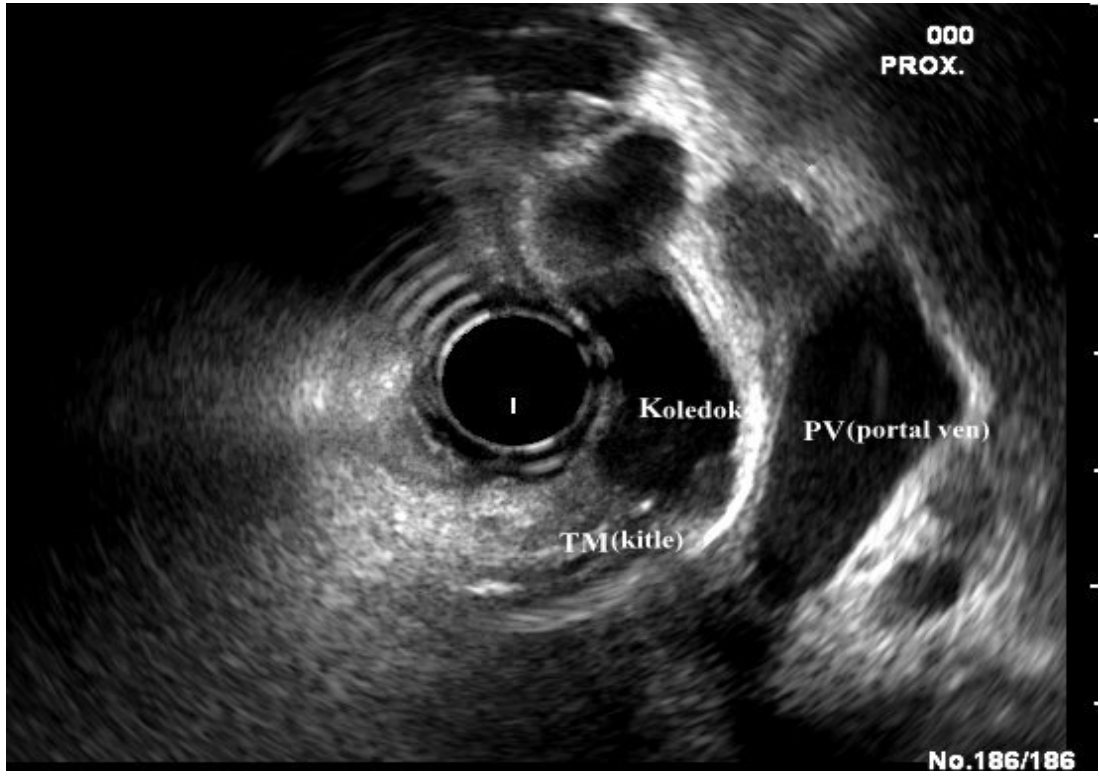
Resim 5. Proksimal KK'lı olgunun kolanjiogram görüntüsü. Koledok lümeninin proksimalde kesintiye uğradığı gözükmemekte (oklar).



Resim 6. Aynı olgunun EUS görünümü. TM: tümör (kitle). Radyal EUS ile koledok proksimalindeki sınırları belirgin kitle (oklar).



Resim 7. Distal KK'lı olgunun kolanjiogram görüntüsü. Koledok lümeninin distalde kesintiye uğradığı gözükmemekte (oklar).



Resim 8. Aynı olgunun EUS görünümü. TM: tümör (kitle). Radyal EUS ile koledok distalinde kitle (oklar)

Tablo 5. Olguların EUS, BT ve ERKP özellikleri

Olgu No	EUS Tanı	Kitlenin ekojenitesi	Kitlenin Sınırları	EUS İnop	BT İnop	ERKP Tanı
1	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Distal KK
2	Distal KK	İzoekoik	Belirgin			Distal KK
3	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)		Distal KK
4	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirgin	(+)		Başarısız
5	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)		Başarısız
6	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirgin	(+)	(+)	Proksimal KK
7	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Distal KK
8	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)		Distal KK
9	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)		Uygulanamadı
10	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)		Distal KK
11	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Distal KK
12	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirgin			Klatskin Tm (BSTIIIb)
13	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Klatskin Tm (BSTIIIa)
14	Proksimal KK	İzoekoik	Belirgin			Proksimal KK
15	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Klatskin Tm (BST2)
16	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)	(+)	Proksimal KK
17	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirgin			Proksimal KK
18	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirgin			Klatskin Tm (BSTIIIb)
19	Distal KK	Hipoekoik	Belirgin	(+)		Difüz KK
20	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirgin	(+)		Klatskin Tm (BST2)
21	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Klatskin Tm (BST2)
22	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Distal KK
23	Distal KK	Hipoekoik	Belirgin	(+)		Distal KK
24	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirgin		(+)	Proksimal KK
25	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)		Klatskin Tm (BST1)
26	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)		Klatskin Tm (BST1)
27	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz	(+)		Klatskin Tm (BST2)
28	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirgin			Proksimal KK

29	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz	(+)	(+)	Distal KK
30	Distal KK	Hipoekoik	Belirgin	(+)	(+)	Distal KK
31	Distal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz		(+)	Başarısız
32	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Başarısız
33	Proksimal KK	Hipoekoik	Belirsiz, düzensiz			Klatskin Tm (BST1)
34	Distal KK	Hipoekoik	Belirgin			Başarısız
35	Distal KK	Hipoekoik	Belirgin	(+)		Uygulanamadı

KK; kolanjiokarsinom, Tm; tümör, BST; *Bismuth* sınıflaması tipi

5. TARTIŞMA

Kolanjiokarsinom safra yollarından kaynaklanan, malign ve karaciğerin diğer primer tümörü olan hepatosellüler karsinoma oranla nisbeten daha seyrek görülen bir tümördür. KK'lar anatomik lokalizasyonlarına göre intrahepatik (İHKK) ve ekstrahepatik (EHKK) olarak kategorize edilirler. Bu iki grup arasında klinik, patolojik ve epidemiyolojik farklılıklar mevcuttur (90). Bu hastalık; tanısının genellikle ileri evrelerde konması, radyolojik olarak görüntülenmesinin güç olması ve cerrahi dışı etkili bir tedavisinin olmaması nedeniyle mortalitesi yüksektir (91). Bir çok hasta tanı konulduğunda inoperabl olup performans durumlarında hızlı düşüş ve kanser kaşeksisi nedeniyle 12 ay içinde kaybedilirler. Kc yetersizliği ve safra kanal tıkanıklıklarına ikincil tekrarlayıcı sepsis de yüksek mortaliteye katkıda bulunmaktadır (92).

Günümüzde görüntüleme yöntemleri oldukça gelişmiş olmakla birlikte KK, görüntüleme yöntemleriyle tanı konulması zor bir hastalıktır. Genellikle hastalarda, ilk olarak abdominal USG'de safra kanallarında taş dışı obstrüksiyon bulgularının olması ile düşünülür. USG ile proksimal lezyonlarda sadece İHSY'da genişleme vardır, distal lezyonlarda ise hem İHSY'da hem de EHSY' da genişleme görülebilir (93).

EHKK BT'de farklı görünüm paternleri olan fokal duvar kalınlaşması şeklinde görülmektedir (94). Yapılan çalışmalarda modern kontrastlı multidedektör BT (MDBT) ile EHKK tanısının %78.6-%92.3 oranında doğrulukla konulduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte birçok vakada çok küçük oldukları için görüntülenemezler (25,26,94). Ayrıca BT'nin tümörün rezektabilitesini değerlendirmede duyarlılığı %60 dan daha azdır (23). Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz 35 olgunun 22 tanesinde EUS öncesi BT görüntülemesi mevcuttu. BT görüntülemesi olan olgularımızın tümünde konvansiyonel kontrastlı BT kullanılmıştı. Çalışmamızda BT tetkiki ile başvuran 22 olgudan 10'unda (%45.4) kitle tespit edilmiştir. BT'de görülen kitleler hipodens lezyon olarak tariflenmiştir. Bu 10 olgunun 5 tanesinde koledok distalinde, 5 tanesinde ise koledok proksimalinde kitle mevcuttur. Bu olguların endosonografik incelemesinde de aynı lokalizasyonlarda kitle tespit edilmiştir.

Ancak önemli olan 12 tanesinde kitle saptanamamasıdır. Bu olgularda ERKP ve EUS ile KK varlığı gösterilmiştir. Trifazik helikal BT hiler KK'lı olguların %90-%100'ünü tespit etmektedir (25,95). Son yıllarda bildirilen bu yüksek duyarlılık ve özgüllük oranları ile karşılaştırıldığında, çalışmamızdaki olgularda gördüğümüz BT ile tanı duyarlılığı oldukça düşük kalmaktadır. Nedeni, muhtemelen kullanılan BT tekniği ile ilgilidir. Olgularımızın BT'lerinin tek merkezde prospektif çalışma kapsamında çekilmemesi, merkezimizin tersiyer bir merkez olması nedeniyle tüm olguların dış merkezlerde alınmış BT ile kliniğimize gelmeleri de BT duyarlılığının düşüklüğünün nedenleri olabilir.

BT KK'da vasküler invazyon ve lenf nodu tutulumunu değerlendirmede de kullanılmaktadır. Bununla ilgili olarak yapılmış 55 hastayı içeren bir hiler KK serisinde, BT'nin portal ven invazyonu, arteriyel invazyon ve lenf nodu tutulumunu doğru belirleme oranı, sırasıyla %86, %93 ve %84 olarak bulunmuştur (96). Başka bir çalışmada 4-kanallı multidedektör BT ile hepatik arter invazyonu %100 duyarlılık ve %90 özgüllük ile portal ven invazyonu ise %92.3 duyarlılık ve %90.2 özgüllük ile gösterilebilmiştir (27).

ERKP safra yollarını detaylı olarak incelememize olanak verir. ERKP KK tanısını koymada kullanılan ana yöntemlerden biridir. Safra kanalındaki tümoral darlık kolaylıkla tespit edilebilir. Ancak bu tetkik sonrası komplikasyon gelişimi gözardı edilmemelidir (1). ERKP'de asimetrik irregüler darlık malignensi lehinedir (2). Yapılan çalışmalarda KK tanısında kolanjiografinin sensitivitesi %75-85, spesifitesi %70-75, doğruluk oranı ise %95 olarak bulunmuştur (32,41). ERKP işlemi sonucunda 11 olgumuz distal KK, 16 olgu ise proksimal KK tanısını almıştır. Tüm olgularda endosonografi ile elde ettiğimiz görüntülerle ERKP ile belirlediğimiz kitle lokalizasyonları aynı idi. ERKP ile BT'de kitle rastlanmayan 3 olguda distal KK, 9 olguda ise proksimal KK tanısı konulmuştur. ERKP sırasında koledoktan fırça ile sitolojik inceleme yapmak mümkündür. Ancak yapılan çalışmalarda bu yöntemin tanısal değerinin çok düşük olduğu (%9-24) gösterilmiştir.

EUS, endoskopa yerleştirilen yüksek frekanslı ultrason probları ile görüntülemenin sağlandığı bir cihazdır. Endosonografinin avantajı, organ ve dokuları doğrudan duodenum ve mideden çok yakın olarak, yüksek frekanslı problarla

görüntülemeyi sağlamasıdır. Güncel bir çalışmada KK tanısında EUS'un sensitivitesi %78, spesifitesi ise %84 bulunmuştur (85). Ayrıca EUS eşliğinde uygulanan İİAB ile tanı doğruluğu artmıştır. Eloubeidi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada şüpheli KK'da İİAB yapılmış ve işlemin duyarlılığı (%86), özgüllüğü (%100), PPD (%100), NPD (%57) ve tanı doğruluğu (%88) bulunmuştur (97).

De witt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proksimal biliyer striktürü olan 24 hastanın endosonografik değerlendirmesinde 24 hastanın 23 sinde (%96) kitle bulunmuştur. Tespit edilen bu kitlelerin 19 tanesi hipoekoik ve 4 tanesinde heterojen eko yapısında görülmüştür. Bu kitlelerin 18 tanesi düzensiz sınırlı, 5 tanesi ise belirgin ve düzenli sınırlara sahip olarak tespit edilmiştir (99). Bizim çalışmamızda kolanjiokarsinom tanısını almış 35 olgunun 15 tanesi (%42.8) distal KK iken 20 tanesi (%57.2) proksimal KK idi. 35 olgunun tamamında (%100) kitle tespit edildi. Bu kitlelerin 33 tanesi (%95) hipoekoik, 2 tanesi izoekoik eko paterninde idi.

Mohamadnejad ve arkadaşlarının KK vakalarını preoperatif olarak değerlendirdikleri bir çalışmada 81 hastanın 76'sında (%94) kitle tespit edilmiştir. Kitle tespit edilen 76 hastanın 73'ünde (%96) kitle hipoekoik 3 tanesinde ise (% 4) heterojen eko paterninde görülmüştür. Bu olguların 52 tanesinde sınırlar düzensiz (%68) 24 tanesinde (%32) ise düzgün sınırlı kitle tespit edilmiştir. EUS ile 51 distal KK ların tümü tespit edilebilmiş iken 30 proksimal KK'un 25'i (%83) tespit edilebilmiştir (4).

Bizim olgularımızın 15'inde kitle sınırları belirgin ve düzenli iken, 20 olguda düzensiz ve sınırları belirsiz kitleler görülmüştür. Sınırları belirgin ve düzenli 15 olgunun tamamında kitle net ortaya konarken diğer olgularda net ortaya konamamıştır. Düzenli sınırlı bu kitlelerin 4 tanesi (%26.6) koledok lümenini dolduran polipoid yapıda kitle içerirken, 7 tanesi (% 46.3) koledok sınırını aşmamış fusiform duvar kalınlaşması şeklinde, 2 tanesi (% 13.3) kistik görünümlü ve 2 tanesinde (%13.3) ise hem koledok duvar kalınlaşması hem de lümeni dolduran kitle mevcuttu. Diğer 20 olgunun tamamında ise lümen açıklığının net seçilememesine neden olan, kitle mevcuttu. Tüm olgularımızda ana pankreas kanalı normaldi.

Endosonografik olarak KK görüntülemesinde 2 temel kitle görünümü mevcuttu. Toplam 35 olgunun 20 tanesini (% 57,2) sınırları net ortaya konamayan ve

koledok lümeni içinde polipoid irregüler kitle ile seyreden hipoekoik lezyonlar oluşturmaktaydı. Bu görüntü gerek distal gerekse proksimal KK'lı olgularımızda mevcuttu. Lümen açıklığı net olarak seçilemiyordu ve sınırları belirsizdi. 15 distal KK olgumuzun 9 tanesi (%60) bu lezyon şeklinde iken 20 proksimal KK olgunun 11 tanesi de (%55) bu görüntü paternine sahipti.

Olgularımızdaki ikinci görüntü paterninde ise sınırları belirgin ve etraf dokudan net ayırt edilebilen hipoekoik bir kitle görünümü mevcuttu. Bu gruptaki olgularımızın çoğunda, koledok duvarında kalınlaşma oval, fusiform ya da diffüz şekilde olabilmekteydi. Ortaya konan kitlenin sınırları net olarak çizilebilmekte idi. Bu görüntü paterni toplamda 13 olguda (% 37.1) gözlenmişti (distal KK olgularımızdan 5 tanesinde (%33.3), proksimal KK'lu olgularımızdan 8 tanesinde (% 40). Sınırları belirgin ve net olarak ortaya konabilen proksimal ve distal KK'lu birer olguda ekojenite izoekoik olarak gözlendi. Bu olguların ikisinde de lümeni dolduran kitle mevcuttu. Sınırları net olarak seçilse de belirgin koledok duvar kalınlaşması görülmedi.

Olgularımızdan 26 tanesine endosonografik işlem ERKP den önce yapılmıştır. Bu da ERKP işlemi sonrası ortaya çıkabilecek görüntüleme problemlerinin önlenmesi ve kitlenin net sınırlarının ortaya konabilmesi için önemlidir (4). Mohamadnejad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EUS uygulanan 74 hastanın 64'ünde (%86) önceden biliyer stent mevcuttu. Biliyer stent olan hastalarda yapılan incelemenin sensitivitesi %70 iken, stent olmayan hastalarda yapılan işlem sensitivitesi %90 bulunmuştur (4).

EUS ile KK'lı 35 vakanın 17'si (% 49) (8 distal KK, 9 proksimal KK) inoperabl olarak tespit edildi. BT ile 7 (% 31) olgumuz inoperabl olarak kabul edilmiştir. Bu olguların 5 tanesi EUS'da da inoperabl idi. EUS ile operabl olarak kabul ettiğimiz 2 olguda BT'de inoperabl olarak değerlendirildi. BT'de bu olgularda karaciğer metastazları görüldü. EUS ile bu metastazlar tespit edilmemiştir. EUS ile karaciğer sol lobunu değerlendirmemize rağmen sağ lobu değerlendirememekteyiz. Bu BT'nin zaten bilinen uzak organ metastazlarını değerlendirmede EUS'a üstünlüğünün bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamızda KK tanısı konmuş vakalarımızda yapmış olduğumuz retrospektif değerlendirme ile 2 ana endosonografik kitle imajı belirledik. Bu değerlendirme ile tanısının konması çok zor olan bir kanser türünün endosonografik olarak tanınmasını kolaylaştıracak kriter ya da EUS paternlerini ortaya koymayı amaçladık. Olguların bu görüntü paternleriyle değerlendirilerek KK tanısına ulaşmanın nisbeten daha kolay olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız da bazı sınırlılıklar mevcuttu. Bunların başında olgularımızın cerrahiye verilme oranlarının azlığı gelmektedir. Operabl olarak değerlendirdiğimiz 16 vakanın sadece 2 tanesi hastanemizde opere olmuştur. Ulaşabildiğimiz olguların bir kısmının operasyon için yeterli deneyimde merkez bulamadıklarını ya da cerrahların bu vakalara girişimde bulunmak istemediklerini gördük. Ailesi ile görüşebildiğimiz olgularımızın çoğunun 6 ila 12 aylık bir periyotta kaybedildiğini öğrendik.

İkinci bir sınırlılığımızı EUS-İİAB değerlendirmelerimizde yaşadık. Olgularımızın bir kısmına EUS eşliğinde İİAB yaptık. Ancak biyopsi sayımız 6 hasta ile sınırlı kaldı. Bu olgulardan 2 tanesinde Adeno kanser, 1 olguda malignite kuşkulu lezyon, 1 olguda malignite (-), 1 olguda nondiagnostik ve 1 olguda kronik aktif yangı tanısı ile karşılaştık. Literatüre baktığımızda bu konuyla ilgili yapılmış geniş kapsamlı çalışmaların bir kısmında EUS-İİAB ile hasta başı değerlendirmenin faydalı olduğunu (97,99) bir kısmında ise yararının düşük olduğunu (83,100) tespit ettik.

Çalışmamızdaki bir zayıf kısım da ERKP işlemi sırasında fırça biyopsisi kullanmamış olmamız olabilir. Ancak KK sıklıkla desmoplastik yapıda olup asellüler örnekleme riski çok yüksektir. En iyi koşullarda bile sadece %30 oranında pozitif sonuç gelmektedir (101). Yapılan bir çalışmada fırça sitoloji incelemesinin sensitivitesi %9-24 oranında bulunmuştur (102). Fırça sitoloji yöntemi ile alınmış örneklerin *digital image analysis* ve *fluorescence in situ hybridization* gibi yaygın olmayan tekniklerle incelenmesi sonucu sensitivite % 60 lara ulaşmıştır (103).

6. SONUÇ

Yaptığımız retrospektif çalışmada KK olgularımızın tümünde EUS ile lezyon tespit edilmiştir. Elde edilen EUS bulgularında temel olarak 2 farklı görünüm paterni izlenmiştir. Bazı olgularda hipoekoik, sınırları düzensiz, net ortaya konamayan kitle mevcut iken bazı olgularda hipoekoik, sınırları belirgin ve çevre dokulardan net ayırt edilebilen kitle mevcuttur. EUS ile KK tanısını koyduğumuz olgularda ERKP bulguları ile tanımız desteklenmiştir. Olguların bu görüntü paternleriyle değerlendirilerek KK tanısına ulaşmanın nisbeten daha kolay olabileceğini düşünmekteyiz. BT ile olgularımızın yarısından fazlasında lezyon görüntülenmemiştir. Ancak BT, EUS'un ortaya koyamadığı organ metastazlarını gösterebilir. KK tanısı için EUS, multidedektör helikal BT ve ERKP bulgularının beraber değerlendirilmesinin tanı doğruluğunu artıracakını düşünmekteyiz

ÖZET

Kolanjiokarsinomalı Olgularda Endosonografi Bulguları

Giriş

Kolanjiokarsinoma (KK) safra yolları epitelinden köken alan, agresif bir kanser türüdür. Günümüzde yeni tanısal tekniklerin ortaya çıkmasına rağmen KK tanısını koymak ve cerrahi öncesi değerlendirmesini yapmak güçtür. Tanı ve preoperatif değerlendirmede Transabdominal Ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Endoskopik Ultrasonografi (EUS), Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi (MRKP) ve Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi (ERKP) en çok tercih edilen yöntemlerdir. EUS safra yollarını değerlendirmek için en uygun yöntemlerden biridir. Ancak literatürde KK'nın EUS bulguları net olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızın amacı, KK tanısı konulan hastalarımızda retrospektif olarak EUS görüntülerinin değerlendirilerek BT ve ERKP görüntüleri ile karşılaştırılması ve KK'nın endosonografik bulgularını ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (SDÜTF) Gastroenteroloji Bilim Dalı Endosonografi ünitesinde Ocak 2008 - Ocak 2011 tarihleri arasında EUS uygulanan 1524 hasta arasından KK tanısı konmuş 35 hasta dahil edilmiştir. Klinik ve laboratuvar sonuçları ile KK tanısı konmuş hastaların BT, EUS, ERKP görüntüleri ile varsa EUS İİAB, operasyon notları ve postoperatif patoloji raporları değerlendirilmiştir. Ana safra kanalının intrapancreatik kesiminde lokalize lezyonlar distal KK, bu kesimin proksimalindeki lezyonlar proksimal KK olarak sınıflandırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 35 olgunun 22 tanesinde BT görüntülemesi mevcut olup 10'unda (% 45.4) kitle tespit edilmişti. Bu 10 olgunun 5 tanesinde distal hipodens kitle lezyonu, 5 tanesinde ise proksimal hipodens kitle lezyonu tariflenmişti. Bu olguların EUS görüntülemelerinde de aynı lokalizasyonda kitle tespit edildi. ERKP uygulanan 27 olgunun tümünün ERKP ve EUS incelemesinde tümör lokalizasyonu açısından farklılık saptanmadı. EUS'da tespit edilen lezyonların 33 tanesi (% 95) hipoekoik, 2 tanesi izoekoik eko paterninde idi. 15 olguda kitle sınırları belirgin ve düzenli iken, 20 olguda sınırları düzensiz ve belirsiz kitleler görülmüştür. Bu bulgular ışığında;

1. Düzensiz sınırlı, hipoekoik, safra yolları ile ilişkisi net olarak gösterilemeyen,

2. Düzenli sınırlı, hipoekoik, safra kanallarıyla ilişkisi gösterilebilen ve bazı olgularda lümene polipoid çıkıntı yapan veya ana safra kanalında diffüz, fusiform kalınlaşma şeklinde görülen 2 patern tespit edilmiştir.

Sonuç

Yaptığımız retrospektif çalışmada KK olgularımızın tümünde EUS ile lezyon tespit edilirken, BT ile olgularımızın %55'inde lezyon görüntülenememiştir. ERKP yapılan olgularda, tanı ve tümör lokalizasyonu açısından bir olgu dışında EUS

bulguları ile ERKP bulguları tam bir uyum göstermiştir. EUS bulguları incelendiğinde KK tanısı için temel olarak 2 farklı görünüm paterni elde edilmiştir. Sonuç olarak, KK olgularında 2 farklı EUS paterni olabileceği gözönünde tutulmalı ve tanıda BT, ERKP ve EUS birlikte kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kolanjiokarsinoma, Endosonografi, Bilgisayarlı Tomografi, Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi.

SUMMARY

Endosonographic Features Of Patients With Cholangiocarcinoma

Introduction

Cholangiocarcinoma (CC) is an aggressive cancer arising from epithelium of bile ducts. Despite recent developments in diagnostic methods, preoperative diagnosis and evaluation of CC is difficult. Abdominal ultrasonography (USG), computed tomography (CT), endoscopic ultrasonography (EUS), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic retrograd cholangiopancreatography (ERCP) are the most preferred methods for the diagnosis and preoperative evaluation of CC. Although EUS is one of the most suitable methods to evaluate the biliary tract, however, EUS features of CC have not been clearly described in the literature. The aim of our study is to determine the EUS features of CC, and to compare the EUS findings with the CT and ERCP findings in patients with CC.

Material and Method

Totally 1524 patients have undergone EUS examination during the period of two years between January 2008 and January 2011 at the Division of Gastroenterology of Suleyman Demirel University Faculty of Medicine. Among these patients, thirty-five patients with CC included the study. CT, EUS, ERCP images and if available results of EUS FNA, operation notes and postoperative pathology reports of patients diagnosed as CC are evaluated. Lesions localized in the intrapancreatic portion of common bile duct are classified as distal CC, whereas lesions localized in the proximal part of common bile duct are classified as proximal CC.

Results

CT images are available in 22 of 35 patients. A mass lesion was detected in 10 of the 22 patients (45,4%). A distal mass lesion was demonstrated in 5 of these 10 patients, while CT revealed a proximal mass lesion in 5 patients. EUS showed a mass lesion in the same part of bile tract of these patients. ERCP and EUS findings were concordant in terms of localisation of tumor, in 27 patients in whom ERCP was performed. EUS showed an hypoechoic mass lesion in 33 (95%) patients. and an isoechoic mass lesion in the two patients. The margin and contour of the mass lesions were regular and well-defined in the 15 patients, whereas were irregular and ill-defined in the 20 patients. Taking into consideration these features, we described two pattern of CC on the EUS;

1. An hypoechoic lesion with irregular and ill-defined border, of which relation to bile ducts is not clearly demonstrated.

2. An hypoechoic lesion with regular and well-defined border, of which relation to bile ducts is clearly demonstrated. In some cases, the mass lesion can be seen as polypoid lesion in the lumen or as a diffuse and fusiform thickening of common bile duct.

Conclusion

In this retrospective study, EUS revealed a mass in all of the patients with CC. However, the mass could not be demonstrated with CT in 55% of the cases. EUS and ERCP findings were concordant in terms of diagnosis and localisation of tumor, except for one patient. Two ultrasonographic pattern for the diagnosis of CC were determined in EUS. In conclusion, it should be noted that, CC may be presented with two distinct view on the EUS examination. CT, ERCP and EUS findings should be considered together for the diagnosis of CC.

Key words: Cholangiocarcinoma, endosonography, computed tomography, endoscopic retrograd cholangiopancreatography.

KAYNAKLAR

1. Üstündağ Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma: A compact review literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6458-66.
2. Weber A, Schmid RM, Prinz C. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4131-36.
3. Tajiri T, Yoshida H, Mamada Y, Taniai N, Yokomuro S, Mizuguchi Y. Diagnosis and initial management of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3000-05.
4. Mohamadnejad M, DeWitt JM, Sherman S, LeBlanc JK. Role of EUS for preoperative evaluation of cholangiocarcinoma: a large single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 71-8
5. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
6. Seven G, Karayalçın S. Kolanjiokarsinomlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2009; 13: 56-64.
7. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4240-62.
8. Tompkins RK, Thomas D, Wile A. Prognostic factors in bile duct carcinoma. Analysis of 96 cases. *Ann Surg* 1981; 194: 447 .
9. Seyama Y, Makuuchi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1505-15.
10. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 140: 1780-83.
11. Fleeming ID, Cooper JS, Henson DE. Extrahepatic bile duct cancer. *American Joint Committee on cancer: AJCC cancer staging manual*. Philadelphia, 5 th edition, Lippincott-Raven 1997;109-113.
12. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for clinical and pathological study of primary liver cancer. Tokyo, 4th edition, Kanehara publication 2000.
13. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S. Cholangiocarcinoma: A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224:463-73.
14. Sakamoto E, Numira Y, Hayakawa N et al. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* 1998; 227: 404-11.
15. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 1995; 332: 924-33.
16. Hulcrantz R, Olsson R, Danielsson A, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999; 30:669-73.
17. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:40-7.

18. Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, Saito M. Diagnosis of portal venous invasion bypancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging* 1997; 22:434-8
19. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*2005; 50:1734-40.
20. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnosis of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:204-7.
21. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: Analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1941-6.
22. Sharma MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: A clinician's perspective. *Trop Gastroenterol* 1999; 20:167-9.
23. Zhang Y, Uchida M, Abe T, Nishimura H, Hayabuchi N, Nakashima Y. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: comparison of dynamic CT and dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23: 670-77.
24. Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, Tajima T, Nishie A, Hirakawa M, Nakayama T, Kakihara D, Taketomi A, Aishima S, Honda H. Delayed-phase dynamic CT enhancement as a prognostic factor for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiology* 2006; 238: 150-5.
25. Kim TK, Choi BI, Han JK, Jang HJ, Cho SG, Han MC. Peripheral cholangiocarcinoma of the liver: two-phase spiral CT findings. *Radiology* 1997; 204: 539-43
26. Watadani T, Akahane M, Yoshikawa T, Ohtomo K. Preoperative assessment of hilarcholangiocarcinoma using multidetector-row CT: correlation with histopathological findings. *Radiat Med* 2008; 26: 402-7.
27. Okumoto T, Sato A, Yamada T, Takase K, Matsuhashi T, Tsuda M, Seiji K, Ishibashi T, Higano S, Katayose Y, Unno M, Takahashi S. Correct diagnosis of vascularencasement and longitudinal extension of hilar cholangiocarcinoma by fourchannel multidetector-row computed tomography. *Tohoku J Exp Med* 2009; 217: 1-8.
28. Hann LE, Getrajdman GI, Brown KT, Bach AM, Teitcher JB, Fong Y, Blumgart LH. Hepatic lobar atrophy: association with ipsilateral portal vein obstruction. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 1017-21.
29. Yamashita Y, Takahashi M, Kanazawa S, Charnsangavej C, Wallace S. Parenchymalchanges of the liver in cholangiocarcinoma: CT evaluation. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 161-6.
30. Lee HY, Kim SH, Lee JM, Kim SW, Jang JY, Han JK, Choi BI. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology* 2006; 239: 113-121.
31. Manfredi R, Brizi MG, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. Malignant biliary hilar stenosis: MR cholangiography compared with direct cholangiography *Radiol Med* 2001; 102: 48-54.
32. Park MS, Kim TK, Kim KW, Park SW, Lee JK, Kim JS, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCPversus ERCP. *Radiology* 2004; 233: 234-40.

33. Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, Vecchioli A, Marano P. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 155-64.
34. Lopera JE, Soto JA, Múnera F. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions. *Radiology* 2001; 220: 90-6.
35. Fulcher AS, Turner MA. HASTE MR cholangiography in the evaluation of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 1501-05.
36. Schwartz LH, Coakley FV, Sun Y, Blumgart LH, Fong Y, Panicek DM. Neoplastic pancreaticobiliary duct obstruction: evaluation with breath-hold MR cholangiopancreatography. *Am J Roentgenol* 1998; 170: 1491-95.
37. Hänninen EL, Pech M, Jonas S, Ricke J, Thelen A, Langrehr J, Hintze R, Röttgen R, Denecke T, Winter L, Neuhaus P, Felix R. Magnetic resonance imaging including magnetic resonance cholangiopancreatography for tumor localization and therapy planning in malignant hilar obstructions. *Acta Radiol* 2005; 46: 462-70.
38. Masselli G, Manfredi R, Vecchioli A, Gualdi G. MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Eur Radiol* 2008; 18: 2213-21.
39. Lee MG, Park KB, Shin YM, Yoon HK, Sung KB, Kim MH, Lee SG, Kang EM. Preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma with contrast-enhanced three-dimensional fast imaging with steady-state precession magnetic resonance angiography: comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *World J Surg* 2003; 27: 278-83.
40. Abu-Hamda EM, Baron TH. Endoscopic management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 165-75.
41. Rösch T, Meining A, Frühmorgen S, Zillinger C, Schusdziarra V, Hellerhoff K, Classen M, Helmberger H. A prospective comparison of the diagnostic accuracy of ERCP, MRCP, CT, and EUS in biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 870-6.
42. Kumar M, Prashad R, Kumar A, Sharma R, Acharya SK, Chattopadhyay TK. Relative merits of ultrasonography, computed tomography and cholangiography in patients of surgical obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2027-32.
43. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol* 1999; 10: 145-9.
44. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious complications in proximal cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1999; 134: 261-6.
45. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1655-67.
46. Fukuda Y, Tsuyuguchi T, Sakai Y, Tsuchiya S, Saisyo H. Diagnostic utility of peroral cholangioscopy for various bile duct lesions. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 374-82.
47. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral Cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 832-41.
48. Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, Rajman I. Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: the Texas experience. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1353-58.
49. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut* 2002; 51: 1-9.

50. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998; 28:700-6.
51. Anderson CD, Rice MH, Pinson CW, Chapman WC, Chari RS, Delbeke D. Fluorodeoxyglucose PET imaging in the evaluation of gallbladder carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 90-7.
52. Iglehart JK. The new era of medical imaging progress and pitfalls. *N Engl J Med* 2006; 354: 2822-28.
53. Chikamoto A, Tsuji T, Takamori H, Kanemitsu K, Uozumi H, Yamashita Y, Baba H. The diagnostic efficacy of FDG-PET in the local recurrence of hilar bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 403-8.
54. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Broering DC, Jenicke L, Schäfer H, Buchert R, Rogiers X, Clausen M. FDG PET in the diagnosis of hilar cholangiocarcinoma. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 1277-85.
55. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, Lin XZ. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma: the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 616-20.
56. Gerhards MF, Vos P, van Gulik TM, Rauws EA, Bosma A, Gouma DJ. Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction. *Br J Surg* 2001; 88: 48-51.
57. Nakayama A, Imamura H, Shimada R, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S. Proximal bile duct stricture disguised as malignant neoplasm. *Surgery* 1999; 125: 514-21.
58. Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 2006; 45: 856-67.
59. Pelsang RE, Johlin FC. A percutaneous biopsy technique for patients with suspected biliary or pancreatic cancer without a radiographic mass. *Abdom Imaging* 1997; 22:307-10.
60. Connor S, Barron E, Wigmore SJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. The utility of laparoscopic assessment in the preoperative staging of suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 476-80
61. Green F, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM. Liver Cancer staging. American Joint committee on cancer staging (6th edition). NY: Springer-Verlag, 2002
62. Szklaruk J, Tamm E, Charnsangavej C. Preoperative imaging of biliary tract. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 865-76.
63. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004; 9: 43-57.
64. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary Tract Cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368-78.
65. Watanapa P, Hargrove NS, Sirivatanauksorn Y. The potential role of Intraoperative ultrasonography in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB Surg* 1996; 9: 93-6.
66. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200: 559-63.

67. 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. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999; 26: 693-717.
68. Wade TP, Prasad CN, Virgo KS, Johnson FE. Experience with distal bile duct cancers in U.S. Veterans Affairs hospitals: 1987-1991. *J Surg Oncol* 1997; 64: 242-5
69. Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: prognostic impact of lymph node metastasis. *World J Surg* 2007; 31: 337-42
70. Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Morii Y, Aramaki M, Kitano S. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 69-73.
71. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clark ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 1994; 35: 467-70.
72. Sung JJ, Chung SC. Endoscopic stenting for palliation of malignant biliary obstruction. A review of progress in the last 15 years. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1167-73.
73. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16 : 93- 6.
74. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): Clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1144 -9.
75. Rumalla A, Baron TH, Wang KK, Gores GJ, Stadheim LM, et al. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 500-4.
76. Terruzzi V, Minoli G. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 727-8.
77. Christopher GM, Israel P, Laura J. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 27: 1633-7.
78. Lightdale CJ. Endoscopic Ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am. Clinics of North America* 2005; 15: 15-6.
79. Stevens PD. Endoscopic Ultrasound for biliary disease. *Endoscopic Ultrasonography* (second edition). Wiley-Blackwell 2009; 18; 151-8
80. Hussain N, Hawes R. Principles of endosonography and imaging. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2005; 15: 1-12.
81. Kassem AM, Rösch T. Diagnostic Endoscopic Ultrasonography. *Gastroenterologic Endoscopy*. New York, Thieme 2010; 22, 225-43
82. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sriram PV. EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series: *Gastrointest Endosc* 2000; 53: 534-40.
83. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, et al. EUS-guided fine needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 45-51.
84. Varghese JC, Farrell MA, Courtney G, Osborne H, Murray FE, Lee MJ. A prospective comparison of magnetic resonance cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the evaluation of patients with suspected biliary tract disease. *Clin Radiol* 1999; 54: 513-20.

85. Garrow D, Miller S, Sinha D, et al. Endoscopic Ultrasound: a meta analysis of Testperformance in suspected biliary obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 616-23
86. Qilian Z WN, Lardo Z, Jinyu L. Endoscopic Ultrasonography assesment in preoperative staging for carcinoma of ampulla of vater and extrahepatic bile duct. *Chinese Med J* 1996; 109: 622-5.
87. Mukai H, Nakajima M, Yasuda K, et al. Evaluation of endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of carcinoma of the ampulla of vater and common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 676-83.
88. Tio TL, Reeders JW, Sie LH, et al. Endosonography in the clinical staging of klatskin tumor. *Endoscopy* 1993; 25: 81-5.
89. Hoffman BJ, Haves RH. Endoscopic Ultrasonography guided puncture of the lymph nodes: first experince and clinical consequence. *Gastrointest Endosc Clinic North Am* 1995; 5: 587-94.
90. Patel T. Cholangiocarcinoma. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3: 33-42.
91. Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH. Histological typing of tumours of the liver. WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin: Springer Verlag, 1994.
92. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115–25.
93. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med* 1997; 336: 1889–94.
94. Han JK, Choi BI, Kim AY, An SK, Lee JW, Kim TK, Kim SW. Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics* 2002; 22: 173-187.
95. Feydy A, Vilgrain V, Denys A, Sibert A, Belghiti J, Vullierme MP, Menu Y. Helical CT assessment in hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 73-7.
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: 651-8.
97. Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, Eltoun IE, Jhala D, Chhieng DC, Syed SA, Vickers SM, Mel Wilcox C. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 209-13
98. DeWitt J, Misra V, LeBlanc J, Sherman S, McHenry L. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 64: 325-33
99. Lee JH, Salem R, Aslanian H, et al. Endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration of unexplained bile duct strictures. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1069-73.
100. Rösch T, Hofrichter K, Frimberger E, et al. ERCP or EUS for tissue diagnosis of biliary strictures? A prospective comparative study. *GastrointestEndosc* 2004; 60: 390-6.
101. Rauws EA, Kloek JJ, Gouma DJ, Van Gulik TM. Staging of cholangiocarcinoma: the role of endoscopy. *HPB* 2008; 10: 110-2.
102. Harewood GC, Baron TH, Stadheim LM, et al. Prospective, blinded assessment of factors influencing the accuracy of biliary cytology interpretation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1464-9.

103. Moreno Luna LE, Kipp B, Halling KC, et al. Advanced cytologic techniques for the detection of malignant pancreatobiliary strictures. *Gastroenterology* 2006; 131: 1064-72.