

Kolanjiokarsinom

Şahin ÇOBAN*, Ömer BAŞAR**, İbrahim ERTUĞRUL**

* Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, KIRIKKALE

** Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi , ANKARA

ÖZET

Kolanjiokarsinom (KKA) ekstrahepatik veya intrahepatik safra duktuslarının herhangi bir yerinden köken alan malign bir tümördür ve karaciğerin primer tümörleri arasında görülme sıklığı ikinci sıradadır. Bunun yanında son birkaç dekaddır insidansı artmıştır. KKA için risk faktörlerinin çoğu infeksiyon, biliyer staz ve karsinojenler ile karşılaşma ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte kesin nedeni bilinmemektedir. KKA'nın klinik prezentasyonu tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Ekstrahepatik KKA'sı olan hastalar genellikle ağrısız sarılık, kaşıntı ve koyu renkli idrar şikayetleri ile başvururken intrahepatik KKA'sı olan hastalar ağrıdan şikâyet ederler. Cerrahi tedavi kolanjiokarsinomu olan hastalar için tek küratif tedavi metodudur. Cerrahi tedavinin başarısı tümörün biliyer sistemdeki lokalizasyonuna ve yayılımına bağlıdır. KKA hastalığının ileri evresinde teşhis edilir. Prognoz genellikle kötüdür.

Anahtar Kelimeler: Kolanjiokarsinom

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma

Cholangiocarcinoma (CCA) is the second most common primary hepatic malignant tumor and originates from anywhere along the intrahepatic or extrahepatic biliary tract. Its incidence has increased during the few decades. Risk factors for CCA are infection, biliary stasis or exposure to carcinogen, nevertheless, the exact cause is unknown. The clinical presentations of CCA depend on the location of the tumor. Patients with extrahepatic CCA usually present with painless jaundice, pruritus and dark urine, while patients with intrahepatic CCA complaint of abdominal pain. Surgery is the only curative treatment for patients with CCA. The success of surgical treatment depends on the location and extent of the tumor in the biliary tract. CCA is frequently diagnosed at an advanced stage of the disease and the prognosis is usually poor.

Key Words: Cholangiocarcinoma

GİRİŞ

Kolanjiokarsinom (KKA) bilier epitelin kanseridir. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarının herhangi bir noktasından köken alabilir (1-4). KKA insidansı yaşla artar, 65 yaşında pik yapar. Kadın ve erkeklerdeki sıklığı benzerdir. ABD’de KKA insidansı 1/100.000’dir, bununla beraber insidansı giderek artmaktadır. Tüm karaciğer ve safra yolları kanserlerinin %15-25’ni oluşturur (1, 5-6).

ETYOLOJİ

KKA sporadik olarak nadir görülür, genelde altta yatan patolojilere sahiptir. KKA için risk faktörlerinin bir kısmı saptanmıştır (Tablo 1) (1-3, 7-22).

Primer sklerozan kolanjit (PSC)’li hastaların yaklaşık %6-11’inde KKA gelişir. Bununda ötesinde PSC’li hastaların otopsi örneklerinde %40 civarında KKA saptanmıştır. PSC’li hastaların ekstrahepatik safra kanal mukozası sıklıkla KKA gelişmesine yatkınlık sağlayan displastik değişim gösterir (2,3,7-10). KKA PSC tanısı olan hastalarda daha erken görülme eğilimindedir (1). Kronik ülseratif kolitli (ÜC) hastalarda KKA gelişme riski genel popülasyondan 10 (9-21) kat daha fazladır (2). PSC ile ÜC arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu iki hastalığın birlikteliğinde KKA insidansı daha yüksektir (11).

Safra yolunda kistik anomalisi olan hastaların yaklaşık %2.5-28’de KKA veya safra kesesi kanseri gelişebileceği bildirilmiştir. Kistik anomali 20 yaşından önce tanı konularak eksize edilirse malign dejenerasyon riski azalır (3,12). Koledokal kisti

olan hastalarda malign transformasyonu etkileyen diğer predispozan faktörler kronik enfeksiyon, safra stazı ve taş oluşumu olarak sıranabilir (7).

İntrahepatik safra taşları artmış KKA riskiyle ilişkilidir. Safra taşları safra kanal fibrozisini uyarak, staz ve enfeksiyona yol açarak KKA gelişme riskini artırmaktadır. Safra yollarında taş olanların %5-10’unda KKA gelişir. Safra yollarındaki taşlar alındıktan yıllar sonra bile KKA gelişebilir (2,13,14).

KC parazitlerinden opisthorchis viverrini ve clonorchis sinensis enfeksiyonu ile KKA arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Çiğ balık yeme alışkanlığı olan bölgelerde yaşayan insanlarda sık olarak gözlenmektedir. Bu parazitler safra yollarına ve nadiren safra kesesine yerleşir. Parazitin uyardığı karsinogen formasyonu, serbest radikaller ve N-nitrosamin bileşiklerinin DNA hasarına yol açarak bu hastalarda görülen KKA’nın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (2,7,13,15-17).

Thorotrast 20. yüzyılın ilk yarısında radyolojide kullanılan kontrast ajandır ve KKA gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Thorotrast muhtemelen kolanjiyositlerde klonal ekspansiyona yol açarak KKA gelişimine yol açar (15,18,19).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyonunun KKA için risk olduğu bildirilmiştir. Hem hepatocellüler carcinomun hemde KKA’nın aynı hepatik progenitor hücrelerden köken alabilmesi muhtemel mekanizma olarak öne sürülmüştür (13, 20-22).

Tablo1. Kolanjiokarsinom etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörler.

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

PATOLOJİ

KKA'lar relatif olarak yavaş büyüyen bir tümörlerdir (15). Histolojik olarak vakaların büyük bir kısmı (%95) adenokarsinomdur ve iyi differansiye olmuş müsin üretenden kötü differansiye olmuşa kadar değişebilirler (23,24). Malign safra kanalı kanserinin histolojik tanısı bazı zamanlar zor olabilir. PSC ve skar oluşumunun meydana geldiği safra kanalından, çok iyi differansiye olmuş az miktarda invazyon yapan kanserin ayrımı güçtür. Safra kanalı kanserlerinin belirgin özelliği olan perinöral invazyon PSC'de bulunmaz. Bu tek ve en önemli diagnostik kriterdir. İntrahepatik KKA'lar mikroskopik olarak iyi ve kötü sınırlara sahip olabilir, tek ve multipl olabilirler. Musin üretimi, tümör dokusunun asinileri arasında fibrozis ve bariz olarak glandüler pattern hepatoma ile ayırıcı tanıda kullanılan spesifik özelliklerdir (2).

Morfolojik özellikleri dikkate alınırsa safra kanalı adenokarsinomları papiller, sklerozan ve nodüler olmak üzere subklasifiye edilebilir. En sık olanı sklerozan tiptir. Bunu papiller ve nodüler KKA'lar takip eder. Daha çok distal safra yollarını tutan papiller varyant en iyi prognoza sahiptir. Papiller tip tümörlerin %11'i safra yolu boyunca multifokal tümör şeklindedir. Sklerozan adenokarsinomlar ise hilumda yerleşim gösterirler (7,25).

Karakteristik olarak KKA'lar safra kanalı boyunca subepitelyal olarak yayılırlar. Lokal olarak komşu dokuları invaze eder. Gross incelemede safra kanalı boyunca kanserin longitudinal uzanımını saptamak sıklıkla güçtür. Teşhis konduğunda dissemine metastatik hastalık çok değildir, ancak %15-30 arasındadır. KKA'ların yavaş ilerleyen tümörler olduğu düşünülmeyle beraber hastaların %75'inde otopsi bulgusu olarak metastatik hastalığın varlığı gösterilmiştir. Bunların yarısında bölgesel lenf nodlarına ve diğer bir yarısında hepatik ve peritoneal metastazı bulunmuştur (2,7).

KKA'nın Moleküler Genetiği

Kolon ve pankreatik malignansilerde neoplastik transformasyondan sorumlu spesifik genetik olayların pek çoğu tanımlanmıştır. Bununla birlikte biliyer traktüste neoplastik transformasyondan sorumlu olaylar hakkındaki bilgi ise nispeten azdır. Ancak farklı moleküler defektlerin bir kısmı KKA'da orta-

ya konmuştur. Bu mutasyonlar başlıca onkojenleri ve tümör süpresör genleri içerir (2,3).

K-Ras genlerinin KKA'larda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ohashi ve arkadaşları intrahepatik KKA'nın %69'da K-ras mutasyonları tespit ettiler (2,26,27). Aynı zamanda K-Ras'ın aşırı ekspresyonunun daha agresif fenotip ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (28).

p53 geni hücre nükleusundaki proteinleri kodlar ve büyümeyi kontrol eden genlerin transkripsiyonunu kontrol eder. p53 tümör süpresör genin aşırı ekspresyonu KKA'nın %19-66'sında görülmüştür. p53 aşırı ekspresyonu distal KKA'larda intrahepatik tümörlerden yüksektir (28,29). Ayrıca p16, bcl-2, smad-4 ve Apc gibi tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ile KKA arasında ilişki tesbit edilmiştir (6).

Kromozomal anöploidi periampuller tümörlerin %25'inde rapor edilmiştir (6). KKA ile ilişkili genlerin (özellikle erbB2, K-ras ve p53) aynı zamanda pankreatik karsinomlularda da yüksek oranda bulunması bilier ve pankreatik epitelin ortak karsinojenlere maruziyetini gösterebilir (2). Ancak moleküler tanıdaki bu gelişmelerin KKA hastaların tanı ve prognozunda şu an için anlamlı bir yararı yoktur (6,28).

KLİNİK

KKA'lı hastaların klinik bulguları tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Ekstrahepatik yerleşimli KKA'sı olan hastalarda genellikle ağrısız sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli gaita, kaşıntı, kilo kaybı, ateş ve halsizlik şikâyetleri gözlenir (3). Sarılık (%90) en sık gözlenen fizik muayene bulgusu iken bunu hastaların yaklaşık %40'ında gözlenen hepatomegali takip eder. Tümörün duktus sistikusun distaline yerleşmesi durumunda safra kesesi palpe edilebilir (3,6,15).

İntrahepatik KKA'lı hastalarda ise sarılık nadiren gözlenirken en yaygın şikâyet abdominal rahatsızlık, kilo kaybı, iştah azalması gibi nonspesifik şikâyetlerdir. İntrahepatik KKA nadiren kritik olarak KC'de santral bir alanda yerleşebilir ve sonuç olarak eksternal basıyla ana kanalların obstrüksiyonundan dolayı sarılığa sebep olabilir (3,6).

Kolanjit nadiren gözlenir (%10). Ancak işlem yapılan hastalarda görülme sıklığı artar. Bu hastalarda enfeksiyondan sorumlu en sık organizmalar E Coli, Streptokokküs Feccalis ve klepsiella aerogenestir (2,7).

LABORATUAR

Perihiler ve distal KKA'lı hastaların çoğunda ilk tanı konduğunda total serum bilirubini ALP ve GGT belirgin olarak artmıştır. ALT ve AST genellikle yalnızca minör derecede artmıştır (3,24). CA19-9 düzeylerinde artma gözlenir ancak her vakada CA19-9 yüksekliği olmayabilir. CA19-9 nonspesifik bir testtir ve KKA dışında pankreas, kolon, ve mide kanserlerinde, bakteriyel kolanjitte ve jinekolojik malignitelerde CA19-9'un artmış düzeyleri tespit edilebilir (15). Ana safra yolları ve hepatik kanalların uzun süreli obstrüksiyonu sonucu yağda eriyen vitaminlerin eksikliği ve uzamış PT gözlenebilir (24).

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

KKA için diagnostik bir tümör belirtici yoktur. Tümör belirteçlerinin tek başına sensitivite ve spesifitesi düşük ancak başka tanısal yöntemlerde desteklendiğinde yararlı olabilir. Ayrıca KKA gelişmesi için risk grubunda yer alan hastalarda tarama testi olarak faydalı olabilir. Mayo grup 100 IU cut off değerinin PSC'deki KKA için %89 sensitivite %86 spesifitesi bildirilmiştir (30). Ramage ve arkadaşları PSC'li hastalardaki KKA'nın saptanmasında CA19-9 ve CEA'nın birlikte kullanımının yalnız CA19-9 göre daha üstün olduğunu göstermiştir (31). KKA ile ilişkilendirilen diğer tümör belirteçleri CA 125, CA 195, CA 242 ve IL-6 olarak sıralanabilir (7,30,31)

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

KKA'lı hastalarda tedavinin planlaması ve hastanın izlemi için radyolojik değerlendirme esastır. Bundaki amaç; tümörün sınırlarının belirlenmesi, safra kanalı, portal venler, karaciğer tutulumu ve uzak metastazın olup olmadığının anlaşılmasıdır.

KKA'lılarda görüntüleme teknikleri biliyer dilatasyonu ve obstrüksiyonun anatomik lokalizasyonunu

saptamada oldukça faydalıdır. Sarılığı olan hastada ilk basamak batin ultrasonografisi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) olabilir. Hiler bölge tümörlerinde, USG'de intrahepatik safra kanallarında dilatasyon izlenirken daha distaldeki tümörlerde hem intra hemde ekstrahepatik safra kanallarında dilatasyon izlenir (6,32-34). Ayrıca renkli doppler USG'de portal ven ve hepatik vendeki invazyon ve kompresyon tespit edilebilir. Bununla birlikte tümörün yayılımı hakkında ayrıntılı bilgi sağlamaz (3, 6). Endoskopik USG distal ekstrahepatik safra yollarının, safra kesesinin, bölgesel lenf nodlarının ve vasküler yapıların incelenmesine olanak sağlar. Aynı zamanda lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisine olanak sağlar (35,36).

BT intrahepatik lezyonun, biliyer dilatasyonun ve lenfadenopatilerin saptanmasında ayrıntılı bilgiler verebilir ve 1 cm'den büyük tümörlerin saptanmasında oldukça başarılıdır. Ancak KKA'nı yayılımını tespit etmekte ve rezektabiliteyi belirlemek de duyarlılığı yetersizdir. BT ile karşılaştırıldığında magnetik rezonans görüntülemenin (MR) küçük primer tümörlerin saptanmasında daha duyarlılığı olduğu bilinmektedir (3,6,15,37). MR anjiyografi gibi yeni görüntüleme yöntemleri ise damar tutulumunu net olarak ortaya konabilir (6).

Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) ve perkutantranshepatik kolanjiyografi (PTK) ile ekstrahepatik KKA'nın yerleşimi ve yayılımı ayrıntılı bilgi elde edilebilir (3,15,38). MRCP'nin noninvazif bir metot olması bir avantaj oluşturur. Buna karşın ERCP ve PTK doku örneklenmesine ve fırça sitoloji yapılmasına olanak sağlar ve aynı zamanda inoperabl tümörlerde palyatif amaçlı stent yerleşimine izin verirler. External biliyer kateter boyunca tümör rekürrensi gözlemlendiği için genelde ERCP PTK'ya tercih edilir. Fakat PTK obstrüksiyona uğrayan safra kanallarının proksimal anotonisi hakkında daha kapsamlı ve güvenilir bilgi sağlar. Bu yüzden bazı merkezler tarafından tercih edilir (3,6,39).

PET KKA teşhisinde kullanılan yeni non invazif bir tekniktir ve PSC'li hastalarda <1 cm'den küçük KKA'lı hastaları başarıyla tanımlar (40).

Digitized image analysis (DIA) ve flouresence in situ hybridization (FISH) KKA'nın teşhisinde kullanılmaya başlayan yeni tekniklerdir. ERCP ile elde

edilen safra yoluna ait spesmenler kullanılarak hücrel aneuploidi ve kromozomal aberasyonların tespiti esasına dayanır. KKA'nın teşhisinde DIA'nın spesifitesi rutin fırça sitolojine göre daha yüksektir. FISH'in sensitivitesinin standart sitolojiden yüksek spesifitesinin ise benzer olduğu bildirilmiştir (15).

KKA'lı hastalarda vasküler tutulumu daha iyi tanımlayabilmek için anjiyografi kullanılabilir. Anjiyografi bulguları kolanjiyografi ile kombine edilirse vakaların büyük bir kısmında rezektabilitenin daha doğru tespitine izin verir. Bununla birlikte günümüzde, yeni gelişen invaziv olmayan görüntüleme teknikleri nedeniyle çok fazla tercih edilmez (24).

Biyopsi ve Sitoloji

Doku tanısı saptamada perkutan ince iğne aspirasyon biyopsisi, fırça, küretaj ve safranin sitolojik incelemesi yöntemleri kullanılır. Perkutan kateterle veya ERCP yoluyla elde edilen safra sıvısının incelenmesinde vakaların %30-40'ında malign hücreler gösterebilir. Fırça sitoloji benign ve malign biliyer darlıkların ayırt edilmesinde faydalı ve güvenli bir tetkiktir. Son zamanlarda kullanılan diğer bir yöntem de, endoskopik USG yoluyla lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi elde edilmesidir. Bununla birlikte fırça sitolojisi ve biyopsi kombinasyonu-

nun tanı değeri ancak %70'e çıkmaktadır. Bu yüzden KKA'lı hastaların yaklaşık %30'unda tüm sitolojik incelemelere rağmen negatif sonuçlar gözlemlenebileceği akılda tutulmalıdır (6,24).

Evreleme

Hasta için en uygun tedavi planı yalnızca anotomik yayılım, evre ve cerrahi risk belirlenerek yapılır. American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından yapılan tümör, lenf nodu, metastaza (TNM) göre intrahepatik ve ekstrahepatik KKA'nın klasifikasyonu sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'te görülmektedir (41). Uygun teknikler kullanılarak tümörün safra yollarındaki yayılımı, bölgesel lenf nodlarının durumu, damarsal yapıların invazyonu ve metastazların varlığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (33,39,42).

Bunun dışında KKA genel olarak anotomik lokalizasyona göre 2 ana gruba ayrılır (Resim 1) (15).

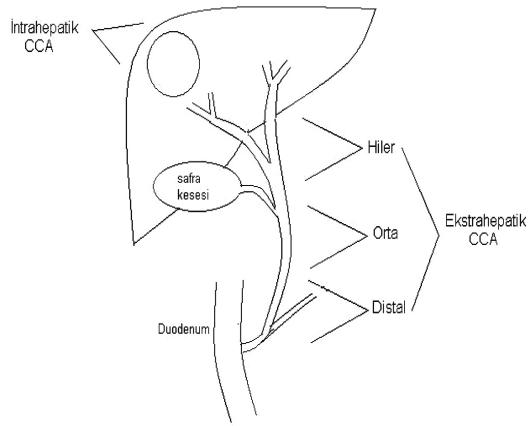
İntrahepatik KKA
Ekstrahepatik KKA
Hiler (Klatskin) tip
Orta
Distal

Tablo 2. İntrahepatik KKA'nın AJCC göre TNM sınıflaması (41).

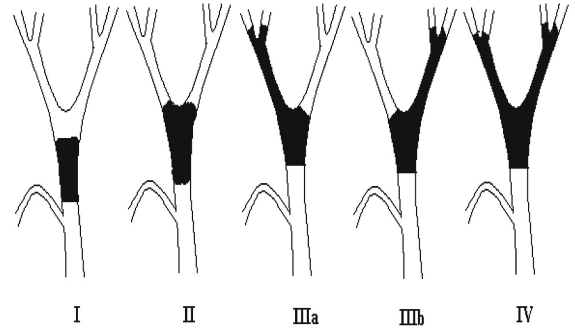
İntrahepatik KKA'da TNM patolojik klasifikasyonu			
Stage	Tümör	Node	Metastaz
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Herhangi bir T	N1	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir T	M1

T1, vasküler invazyon olmadan soliter tümör; T2, vasküler invazyonu olan tümör veya hiçbir 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 perforan tümör; N0, bölgesel lenf nodlarına metastaz yok; N1, bölgesel lenf nodlarına metastaz; M0, uzak metastaz yok; M1, uzak metastaz var

AJCC, American Joint Commission On Cancer



Resim 1. Kolanjiokarsinomun anatomik yerleşimine göre sınıflandırılması



Resim 2. Hiler tümörlerin Bismuth klasifikasyonu (43).

Tablo3. Ekstrahepatik KKA'nın AJCC göre TNM sınıflaması (41).

Ekstrahepatik KKA'da TNM patolojik klasifikasyonu			
Stage	Tümör	Node	Metastaz
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Herhangi bir N	M1
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tis, karsinoma insitu; T1, histolojik olarak safra tümör; T2, safra yolu duvarını aşan tümör; T3, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve/veya portal (sağ veya sol) veya hepatik arterin (ve/veya) tek taraflı dalını tutan tümör, T4, takip eden yapılardan herhangi birini tutan tümör: ana portal ven veya onun bilateral olarak dallarını, ana hepatik arter, veya kolon, mide, abdominal duvar gibi diğer bitişik yapılar; N0, bölgesel lenf nodlarına metastaz yok; N1, bölgesel lenf nodlarına metastaz; M0, uzak metastaz yok; M1, uzak metastaz var.

AJCC, American Joint Commission On Cancer

Tablo 4. Safra Kanalı Kanserlerinin Radyolojik Unrezektabilite Kriterleri (3)

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

Hepatik bifürkasyondaki tümörler (Klatskin Tm) Bismuth tarafından safra yollarındaki tümörün yayılım paterni esas alınarak tekrar klasifiye edilmiştir (Resim 2) (43) .

Tip I : Ana hepatik kanalda sınırlı

Tip II : Sağ ve sol ana hepatik kanalı tutan tümörler

Tip III a : Sağ sekonder intrahepatik kanala uzanan
b : Sol sekonder intrahepatik kanala uzanan

Tip IV : Her iki tarafta sekonder intrahepatik kanallara uzanan tümörler

TEDAVİ

Cerrahi Rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyon küratif tek tedavi olmasına rağmen hastaların büyük bir kısmı ileri yaş, komorbid durumların varlığı ve hastalığın yayılımından dolayı operasyona aday değildirler. Tümörün biliyer ağaç içinde yayılımı, vasküler invazyon, hepatik lob atrofisi ve metastatik hastalığın değerlendirilmesi cerrahi rezeksiyona uygunluğun araştırılmasında en önemli kriterlerdir (3,6). Radyolojik olarak cerrahi için uygun olmama kriterleri Tablo 4'te gösterilmiştir (3). Cerrahi rezeksiyon oranı değişik serilerde %10-50 arasında bildirilmiştir (44). Küratif cerrahi için hastanın ayrıntılı preoperatif değerlendirmesi çok önemlidir. Çünkü hastaların önemli bir kısmında rutin preoperatif radyolojik değerlendirmelerde kolaylıkla saptanamayan peritoneal ve lenf nodu metastazları mevcuttur. Endoskopik USG, intraoperatif USG, laparoskopi, laparoskopik USG ve

intraduktal USG gibi tetkikler faydalı olabilir. Hepatobiliyer ve pankreatik malignansileri değerlendiren bir çalışmada laparoskopi ile hastaların %30'da bilinmeyen metastazların varlığı gösterilmiştir (3,24,34,45,46).

Tümörün lokalizasyonu cerrahi yaklaşım üzerinde önemli bir faktördür. Bir çalışmada laparotomi esnasında intrahepatik KKA'lı hastaların %50'sinde, perihiler KKA'lı hastaların %44'ünde ve distal KKA'lı hastaların ise %9'unda rezeksiyon olanaksız olduğu bildirilmiştir (47). Porta hepatis proksimalindeki anotomik bölge üzerinde yerleşimli tümörlerin cerrahisi güçtür buna rağmen prognozuna ana belirleyicisi tümörün histolojik evresidir (7).

Ekstrahepatik KKA'lı hastaların küratif tedavisi yalnızca komple tümörün rezeksiyonu ile mümkündür. Küratif tedaviyi gerçekleştirmek için tümör-negatif sınırlar elde edilmelidir. Yapılan bazı çalışmalarda daha geniş rezeksiyonun lokal rezeksiyona göre mortalite üzerinde hafif bir artışa neden olurken 5 yıllık sağ kalım üzerinde çok anlamlı etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tümör-negatif cerrahi sınır elde edildiğinde 5 yıllık sağ kalım oranı %19-47 iken tümör-negatif sınır elde edilemediğinde bu oran %0-12 düzeylerinde kalmaktadır (3, 14, 48-52). Bir analiz çalışmasında sağ kalım oranı ile sadece lenf nodu tutulumu ve cerrahi sınırın histolojik durumu arasında korelasyon saptanmıştır (53). Aynı zamanda hepatik rezeksiyon geçiren hastalarda eğer kolestaz mevcut ise geri kalan karaciğerin stentlenmesi ek fayda sağlar. Böylece kolestaz hızla düzelir ve geri kalan karaciğerin rejenerasyon kabiliyeti artar (15).

İntrahepatik KKA'da da en etkili tedavi cerrahi rezeksiyondur. Genellikle tanı konduğunda büyük boyutlara eriştiğinden geniş hepatic rezeksiyon gerektirir. Cerrahi yaklaşımda yine temel amaç tümör-negatif sınır elde etmektir. Bu yüzden bazı otörler selektif ipsilateral portal ven embolizasyonunun cerrahi prosedüre eklenmesini önermektedirler. Portal ven embolizasyonu daha agresif hepatic rezeksiyon ve daha fazla küratif tedaviye imkan sağladığı bazı otörlerce ileri sürülmektedir (15,54).

Kemoterapi

Biliyer trakt kanserlerinde lokal rekürrens ve metastaz sık gözlenir. Aynı zamanda tanı anında hastaların üçte ikisi cerrahi için uygun değildir. Bu hastalarda kemoterapi hastalığı kontrol altına almakta kullanılmıştır (55). Ancak KKA'lı hastalarda kemoterapinin sağ kalım süresi ve yaşamın kalitesi üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu gösterilememiştir. En sık kullanılan kemoterapi ajanlarından biri 5-Fluorouracil'dir (5-FU). Çalışmaların çoğunda 5-FU tek olarak ve kombinasyon tedavisi olarak kullanılmıştır. 5-FU tek kemoterapötik ajan olarak kullanıldığında parsiyel cevap oranı %10-20 arasında değişmektedir. Kombinasyon kemoterapisine parsiyel cevap oranı ise %20-40 arasındadır (3,6,55).

Radyoterapi

Komplet cerrahi rezeksiyonu takiben lokal rekürrens sıktır. Birçok otör postoperatif radyasyonu tavsiye etmektedir (3). KKA'lı hastalarda eksternal radyasyon, intraoperatif radyoterapi, internal radyoterapi, radyoimmünoterapi ve yüklenmiş partikül radyasyonu içeren bir dizi metot kullanılabilir. Radyoterapinin sağ kalım süresi üzerine etkisi gösterilememiştir. Ancak lokal hastalığın kontrolü üzerinde etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Radyoterapi biliyer dekompresyona ve ağrının hafifletilmesine katkıda bulunabilir. Radyasyon ve kemoterapi kombinasyonunun tek tedavi rejimlerinden daha üstün olduğu düşünülse de bu durum açık olarak ortaya konmamıştır (3,6,14).

Transplantasyon

Cerrahi Rezeksiyonu uygun olmayan KKA'lılarda Karaciğer transplantasyonu bir seçenek olarak dü-

şünülmüştü. Başlangıç çalışmalarında KKA için Karaciğer transplantasyonunun sonuçları memnun edici değildi. Rekürrens yaygındı ve 5 yıllık sağ kalım oranı %5-15 idi. Bu yüzden birçok klinik tarafından transplantasyon uygulaması terk edildi. KKA için KC transplasyonu geçirecek adaylar için Mayo klinik tarafından hastaları ayrıntılı olarak değerlendirildiği bir protokol geliştirildi. Bu protokole göre adaylara, preoperatif laparotomi yapılmalı ve preoperatif eksternal beam radyasyon, internal transkateter radyasyon, intravenöz kemoterapi uygulanmalıdır. Mayo klinikte yapılan bir çalışmada KKA için uygulanan transplantasyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %82 olarak bildirilmiştir. Geliştirilen yeni adjuvan kemoradyasyondan sonra, KKA'lı seçilmiş hasta gruplarında KC transplantasyonunun sonuçlarının diğer kronik KC hastalığı için uygulanan transplantasyon sonuçlarına ile benzer olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte halen bazı araştırmacılar KKA tedavisinde KC transplantasyon endikasyonunu sadece araştırma protokolünün parçası olarak tanımlamışlardır (3,15,56).

Palyatif Tedavi

Küratif tedavinin olanaksız olduğu hastalarda yaşam kalitesinin artırmak için uygun palyatif tedavi planlanmalıdır (6,14,24). Palyatif tedavinin amaçları;

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

Cerrahi Palyasyon

Küratif cerrahinin uygulanmasına engel var ise cerrahi palyasyon uygulanabilir. Bu prosedürler. Roux-en-Y koledokojejunostomi, segment III veya segment V kolanjiojejunostomi ve nadiren kolesistojejunostomidir. Cerrahi palyasyon ile biliyer stentlemeyi karşılaştıran çalışmalarda, hastanın yaşam kalitesi ve sağ kalım süresi üzerinde her ikisinin benzer etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (3). Cerrahi palyasyon artmış mortalite riski taşıyan

major bir operasyondur bu nedenle endikasyon alanı giderek daralmaktadır. Eksplorasyon esnasında kütatif rezeksiyonun imkansız olduğu anlaşılan vakalar cerrahi palyasyon en uygun adaylardır. Periampuller malignansisi olan hastalarda gastrik çıkım obstrüksiyonu sık gözlenen bir klinik durumdur. Bu vakalarda cerrahi palyasyonun uygulandığı önemli bir hasta grubudur (3,15).

Biliyer Stentleme

Biliyer stentleme malign biliyer darlığı olan hastalarda sarılığın düzeltilmesinin etkili bir yoludur fakat sağ kalım üzerinde anlamlı etkiye sahip değildir. Stent sayısı ve stent tipi tümörün anotomik yerleşimine göre ve beklenen sağ kalım süresine göre bireyselleştirilmelidir. Stent yerleştirilirken endoskopik veya perkutan yol kullanılabilir. Hem plastik hemde metalik stentler KKA'lı hastalarda başarı ile kullanılmıştır. Metalik ve plastik stentlerin kullanımını karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır (57-61). 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 (6,15).

Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavi malign obstrüksiyonlu hastalarda sarılığın palyasyonunda kullanılmıştır. 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 (3,62,63).

Fotodinamik tedavi porfiryası olanlar, dematotoksik ilaç kullananlar, yerleştirilmiş kaplı metalik stenti olanlar, ciddi hepatik yada böbrek yetmezliği olanlar, peritoneal karsinomatosisliler, biliyer ampiyemi ve karaciğer apsesi olanlarda kontrendikedir (15).

KAYNAKLAR

1. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 366: 1303-14, 2005.
2. Strasberg SM, Drebin JA. Tumors of the biliary tree cholangiocarcinoma. *Textbook of gastroenterology*. Yamada T, Alpers DH, Laine L et al. (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; chapter 101; pp:2201-2218.
3. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *The Oncologist* 9: 43-57, 2004.
4. Chahal P, Baron TH. Cholangiocarcinoma. *Curr Treat Options Gastroenterol* 8: 493-502, 2005.
5. Blendis L, Halpren Z. An increasing incidence of cholangiocarcinoma: Why? *Gastroenterology* 127: 1008-9, 2004.
6. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WMC, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 51(suppl): vi1-vi9, 2002.
7. Pomfret EA, Pomposelli J, Jenkins RL. Surgical approaches to diseases of the biliary system. *Schiff's Diseases of the Liver*. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999; chapter 26: pp 693-717.
8. Chalasani N, Baluyut A, Ayaaz I, Zaman A, Sod G, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A multicenter case-control study. *Hepatology* 31: 7-11, 2003.
9. Groen PC. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: Who is at risk and how do we screen? *Hepatology* 31:247-8, 2000.
10. Miros M, Kerlin P, Walker N, Harper J, Lynch S, et al. Predicting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis before transplantation. *Gut* 32: 1369-73, 1991.
11. Ahrendt SA, Pitt HA, Nakeep A, et al. Diagnosis and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 3:357-67, 1999.
12. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* 220:644-52, 1994.
13. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: Epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 17:1049-55, 2002.
14. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): Clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 14: 1144 -9, 1999.
15. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 128: 1655-67, 2005.

16. Flavell DJ, Lucas SB. Potentiation by the human liver fluke, *opisthorchis viverrini*, of the carcinogenic action of N-nitrosodimethylamine upon the biliary epithelium of the hamster. *Br J Cancer* 46: 985-9, 1982.
17. Thamavit W, Moore MA, Ruchirawat S, Ito N. Repeated exposure to *opisthorchis viverrini* and treatment with the antihelminthic praziquantel-lacks carcinogenic potential. *Carcinogenesis* 13: 309-11, 1992.
18. Ito Y, Kojiro M, Nakashima T, et al. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of Thorotrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and hepatic angiosarcoma. *Cancer* 62: 1153-62, 1988.
19. Liu D, Momoi H, Li L, Ishikawa Y, Fukumoto M. Microsatellite instability in thorotrast-induced human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* 102: 366-71, 2002.
20. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 40: 472-7, 2004.
21. Kim H, Park C, Han KH, Choi J, Kim YB, Kim JK, Park YN. Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. *J Hepatol* 40: 298-304, 2004.
22. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 95: 592-5, 2004.
23. Marcos-alvarez A, Jenkis RL. Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 105: 301-6, 1996.
24. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 341: 1368-78, 1999.
25. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H, et al. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. *Hepatogastroenterology* 49: 326-9, 2002.
26. Ohashi K, Tstsumi M, Nakajima Y, et al: Ki-ras point mutations and proliferation activity in biliary tract carcinomas. *Br J Cancer* 74: 930-5, 1996.
27. Ohashi K, Tstsumi M, Nakajima Y, Noguchi O, Okita s, et al. High rates of Ki-ras point mutation in both intra- and extra-hepatic cholangiocarcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 24: 305-10, 1994.
28. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. p53 mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver International* 25: 704-16, 2005.
29. Ohashi K, Nakajima Y, Kanehiro H, et al. Ki-Ras mutations and p53 protein expression in intrahepatic cholangiocarcinomas: Relation to gross tumor morphology. *Gastroenterology* 109:1612-7, 1995.
30. Nichols JC, Gores GJ, Larusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, et al. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 68: 874-9, 1993.
31. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 108: 865-9, 1995.
32. Hann LE, Greatex KV, Bach AM, et al. Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 168: 985-9, 1997.
33. Bloom CM, Langer B, Wilson SR. Role of US in the detection, characterization, and staging of cholangiocarcinoma. *Radiographics* 19: 1199-218, 1999.
34. Szklaruk J, Tamm E, Charnsangavej C. Preoperative imaging of biliary tract. *Surg Oncol Clin N Am* 11: 865-76, 2002.
35. Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, Saito M. Diagnosis of portal venous invasion by pancreatobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging* 22 :434-8, 1997.
36. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assesment. *Gastroenterology* 112: 1087-95, 1997.
37. Han JK, Choi BI, Kim AH, An SK, Lee JW, et al. Cholangiocarcinoma: Pictorial Essay of CT and cholangiographic findings. *Radiographics* 22: 173-87, 2002.
38. Soyer P, Bluemke DA, Reichle R, Calhoun PS, Bliss DF, Scherrer A, Fishman EK. Imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma: 2. Hilar cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 165: 1433-6, 1995.
39. Cieszanowski A, Chomicka D, Andrzejewska M, Pruszyński B, Pawlak J, et al. Imaging techniques in patients with biliary obstruction. *Med Sci Monit* 6: 1197-202, 2000.
40. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 28: 700-6, 1998.
41. Green F, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, et al., eds. American Joint committee on cancer staging. 6th edition 2002, Springer-Verlag, NY.

42. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A. Staging of bile duct carcinoma by EUS and IDUS. *Endoscopy* 30 Suppl 1: A132-4, 1998.
43. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 215: 31-8, 1992.
44. Burke EC, Jarnagin WR, Hochwald SN, et al. Hilar cholangiocarcinoma: Pattern of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 228: 385-94, 1998.
45. Watanapa P, Hargrove NS, Sirivatanauksorn Y. The potential role of intraoperative ultrasonography in the surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB Surg* 9:9 3-6, 1996.
46. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 224: 463-73, 1996.
47. Menzel J, Poremba C, Dietl KH, Domschke W. Preoperative diagnosis of bile duct strictures - comparison of intraductal ultrasonography with conventional endosonography. *Scand J Gastroenterol* 35: 77-82, 2000.
48. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 234: 507-19, 2001.
49. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 241: 693-702, 2005.
50. Su CH, Tsay SH, Wu CC, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 223: 384-94, 1996.
51. Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 7: 155-162, 2000.
52. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 132: 555-563, 2002.
53. Klempnauner J, Ridder GJ, von Wasielewski R, et al. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factor. *J Clin Oncol* 15: 947-954, 1997.
54. 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* 200: 559-63, 1996.
55. Thongprasert S. The role of chemotherapy in cholangiocarcinoma. *Ann Oncol* 16 (suppl): ii93-6, 2005.
56. Christopher GM, Israel P, Laura J. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 27: 1633-7, 2000.
57. Ballinger AB, McHugh M, Catnach SM, Alstead EM, Clarck ML. Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. *Gut* 35: 467-70, 1994.
58. Sung JJ, Chung SC. Endoscopic stenting for palliation of malignant biliary obstruction. A review of progress in the last 15 years. *Dig Dis Sci* 40:1167-73, 1995.
59. Cheng JLS, Bruno MJ, Bergman JJ, Rauws EA, Tytgat GN, et al. Endoscopic palliation of patients with biliary obstruction caused by nonresectable hilar cholangiocarcinoma: efficacy of self-expandable metallic wallstents. *Gastrointest Endosc* Jul; 56(1): 33-9, 2002.
60. Stoker J, Lameris JS. Complications of percutaneously inserted biliary Wallstents. *J Vasc Interv Radiol* 4: 767-72, 1993.
61. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, et al. Plastic or metal stents for malignant stricture of the common bile duct? Results of a randomized prospective study. *Gastrointest Endosc* 57: 178-82, 2003.
62. Rumalla A, Baron TH, Wang KK, Gores GJ, Stadheim LM, et al. Endoscopic application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 53: 500-4, 2001.
63. Terruzzi V, Minoli G. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 50: 727-8, 1999.

Yazışma Adresi

Dr. Şahin Çoban

39. Cd. Pembe Köşk Apt. No: 1/4

Çukurambar Mah.

06100, Balgat

ANKARA

Tel: (312) 286 68 03

Faks: (312) 310 63 71

E-mail: scoban72@yahoo.com