

Kolanjiokarsinoma: Stem Cell Hücre Hastalığı

Vedat GÖRAL

İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ

Kolanjiokarsinoma, safra yolu epitel hücrelerinden orijin alan malign bir tümördür. Sıklığı ve mortalite oranları dünyada artmaktadır. Günümüzde kolanjiokarsinoma stem cell hastalığı olarak kabul edilmektedir. Hastalıkta bazı risk faktörleri mevcuttur. Tanısı kolay olmasına rağmen tedavisi oldukça zor bir hastalıktır. Cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon, en iyi tedavi seçenekleridir.

SAFRA YOLLARI TÜMÖRLERİ

Safra yolları tümörleri, son zamanlarda sık olarak saptanmakta olup, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, intrahepatik safra kanalı tümörleri (İHSK) ve ekstrahepatik safra kanalı (EHSK) tümörleri olmak üzere, 2 ana gruba ayrılmaktadır (1).

A) İHSK tümörleri

a) Benign olanlar

Safra kanalı adenomu
Mikrositik adenom
Biliyer adenofibrom

b) Premalign olanlar

Biliyer intraepiteliyal neoplazi
İntraduktal papiller neoplazi
Müsinöz kistik neoplazm

c) Malign

İntrahepatik kolanjiokarsinoma

İnvaziv neoplazi ile beraber olan intraduktal papiller neoplazm

İnvaziv neoplazi ile birlikte olan müsinöz kistik neoplazm

B) EHSK tümörleri

a. Premalign olanlar

Adenoma
İntrakistik (GB) veya intraduktal papiller neoplazm
Müsinöz kistik neoplazm

b. Karsinoma

Adenokarsinoma
Adenoskuamöz karsinoma
İntrakistik veya intraduktal papiller neoplazm + invaziv neoplazi
Müsinöz kistik neoplazi + invaziv neoplazi
Skumöz hücreli karsinoma
Undiferansiye karsinoma, olmak üzere sınıflandırılır.

KOLANJİOKARSİNOMA

Kolanjiokarsinoma (KK), safra yollarının (intrahepatik, hiler ve ekstrahepatik) epitel hücrelerinden orijin alan, adenokanser yapısında malign bir tümördür. Prevalans 0.5-1.2/100.000 kişi olup, erkek > kadın daha sık görülmektedir. KK insidansı, özellikle intrahepatik kolanjiokarsinoma vakalarında, giderek

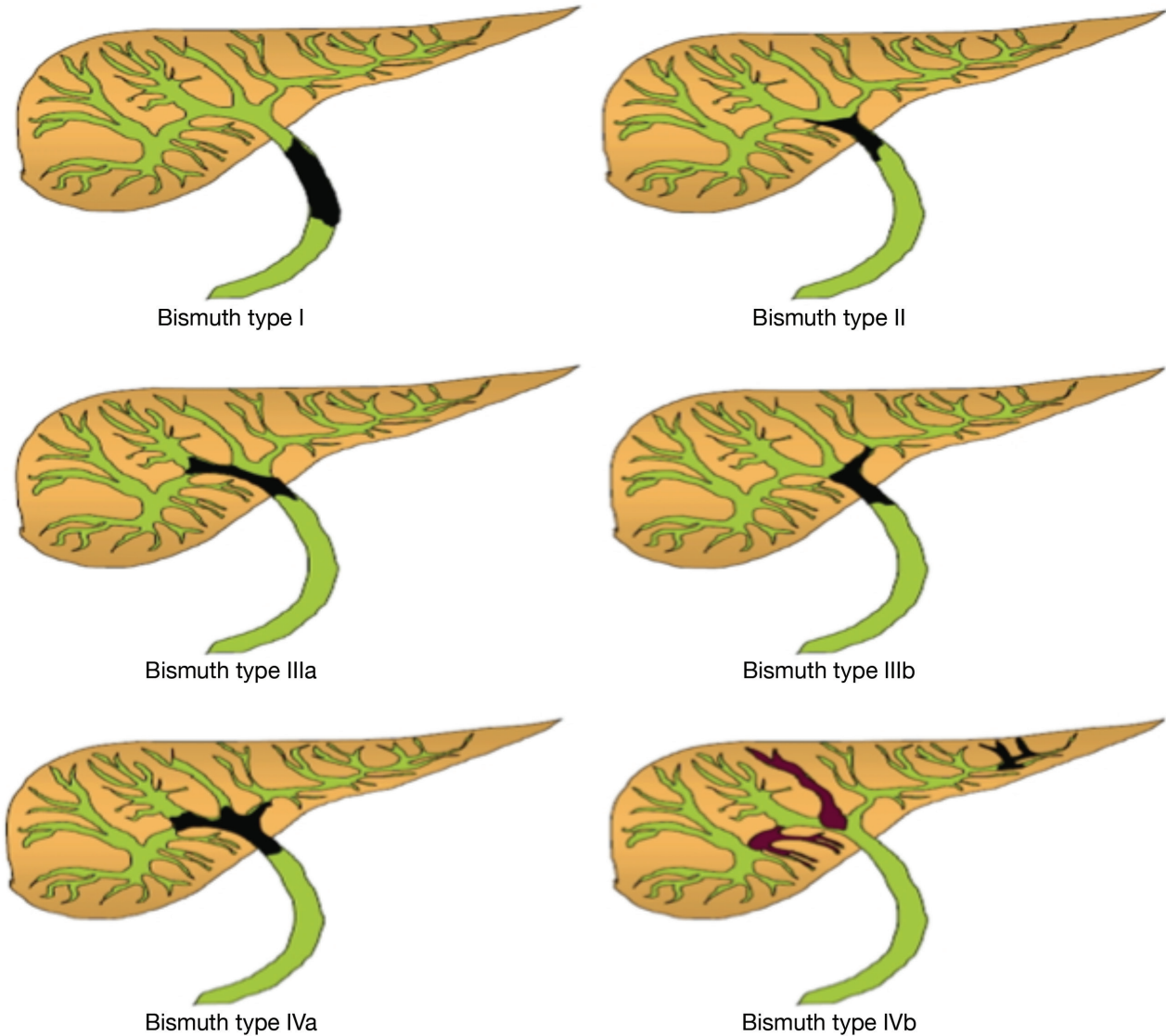
artmaktadır. 5 yıllık sağ kalım oranı, erken tanı konan vakalar dahil, %5-10 civarındadır, potansiyel cerrahi sonrası 5 yıllık yaşam şansı, %25-30 düzeyindedir. Metastaz olgularında, herhangi bir ilaç tedavisi veya kombinasyon yapılsa bile, ortalama yaşam süresi 8-12 aydan fazla değildir. Japonya, Şili, doğu Asya ve Hindistan, en sık KK insidansına sahip ülkelerdir.

Kolanjiokarsinomalar, intrahepatik KK ve ekstrahepatik KK olmak üzere 2 gruba ayrılır. Ekstrahepatik kolanjiokarsinomalar da; perihiler KK (ana kanalın bifurkasyonu) ve distal KK olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. Perihiller KK'da, günlük pratikte Bismuth-Corlette klasifikasyonu sık olarak kullanılmaktadır (Resim 1). İntrahepatik KK; mass formu, periduktal-infiltratif tip ve intraduktal tip olmak üzere 3 şekilde görülür.

İntrahepatik KK (İHKK), perihiler KK ve distal KK; farklı epidemiyolojik, patogenetik ve tedavi özelliklerine sahiptir (1-10). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, İHKK ve hepatoselüler kanser (HCC), aynı stem cell'den orijin almaktadır (4, 7). Özellikle İHKK, multipotent stem hücre popülasyonundan orijin alır. İHKK'da hücre orijini; differansiye hepatosit, displastik veya immatüre kolanjosit, hepatik stem/progenitör hücre veya peribiliyer glandlar olabilmektedir.

Risk Faktörleri

Özellikle batılı ülkelerdeki KK vakalarında, %90 vakada risk faktörü bilinmemekte olup, genelde kronik inflamasyon ve biliyer iritasyon sorumlu tutulmaktadır (11, 13). %10 vakada; primer sklerozan kolanjit (PSK), obezite, hepatolithiazis, safra



Resim 1. Perihiller kolanjiokarsinomada, Bismuth-Corlette klasifikasyonu

stazı ile ilişkili kolanjitis, hepatit B ve C (HCV'de, HBV'e göre daha fazla), HIV, parazitik enfeksiyonlar (güneydoğu Asya'da endemik olup, 14-27 kat, artmış KK riski vardır) bu hastalığa neden olabilmektedir. Paraziter enfestasyonlar, kronik inflamasyon yaparak (özellikle; *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, *Shistosoma Japonica*) KK riskini artmaktadır. Ayrıca, (DM), sigara, ileri yaş (%65'i, 65 yaş ve üstü, biliyer cerrahi sonrası, biliyer-enterik anastomoz, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik tifo taşıyıcılarında (6 kat fazla risk vardır) ve cryptosporidiozis vakalarında, karaciğer (KC) sirozu, konjenital sebepler (koledokal kistler, Caroli's hastalığı, konjenital hepatik fibrozis), kimyasal ajanlar (thorotrast, dioxin, nitrozaminler, asbestozis), bazı ilaçlar (oral kontraseptifler, izoni- azid) uzun süreli kullanıldıklarında, risk oluşturabilmektedir.

Primer Sklerozan Kolanjit ve KK İlişkisi

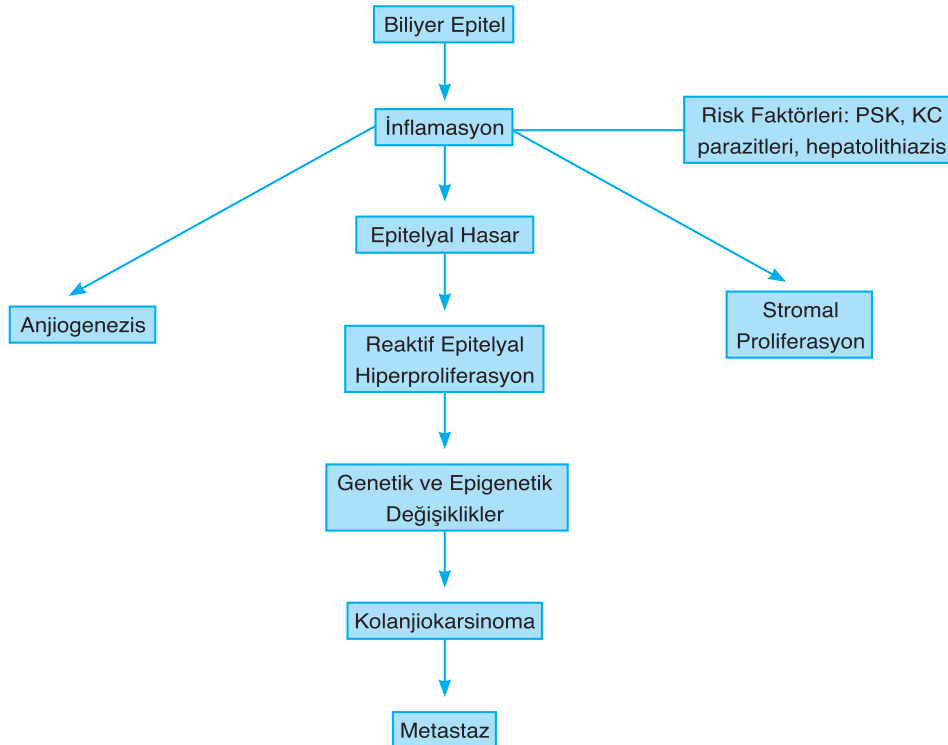
PSK hastalığında; KK, HCC, kolorektal, gastrik, pankreatik kanser, safra kesesi malign polip birlikteliği görülebilmektedir. PSK vakalarının %10'u, KK ile birliktedir. PSK'de KK gelişme prevalansı, %30-42 civarında olup, PSK süresi ile KK insidansı arasında korelasyon yoktur. Genel popülasyona göre, PSK vakalarında, 1.500 kat daha fazla KK görülme riski vardır. KK'nın %50'sinden fazlası, PSK gelişen vakalarda teşhisten iti-

baren 2 yıl içinde gelişir. PSK'te KK taraması, genelde yararlı olmamaktadır. Eğer tarama yapılacaksa, tarama için; karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), tümör markerları ve klinik muayene 6 ay ara ile, ultrasonografi (USG) ve magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) 6-12 ay ara ile yapılmalıdır. PSK vakalarında, ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanımının KK gelişme riskini azaltması ile ilgili olarak, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği (AASLD) kesin bir öneride bulunmamaktadır.

PSK'da KK gelişme ihtimali; ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden uzun süreli inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olması, kolorektal kanser varlığı, ülseratif kolitiste displazi olması, yüksek bilirübin seviyesi, proktokolektomi yapılmış olması, biliyer taşlar ve NKG2D (Natural killer group 2, member D)'de belli gen polimorfizmi varsa, KK gelişme riski artmıştır.

PATOFİZYOLOJİ

Genelde kronik inflamasyon, yüksek hücre turnoveri, sitokinler ve growth faktörlerin salınması, mutasyona uğrayan hücrelerin proliferasyonuna ve mutasyonun birikmesine neden olur (Şema 1). KK, inflamasyon olmadan da oluşur. Bura-



Şema 1. KK'da etyopatogenetik mekanizma, etyolojik ajanlar ve hasara karşı kolanjiyosit cevabı

da, anjiogenezisin stimülasyonu (hücre migrasyonu, stromal dokularla interaksiyon, safra asitlerine, hücre siklusuna ve apoptozise maruziyet) rol oynar. Anjiogenezis de KK gelişiminde rol oynamakta olup, vasküler epidermal growth faktör (VEGF) KK hücreleri tarafından (KMC-1, KMC-2, KMBC ve KMG-C) ve tümör dokusu tarafından, yüksek seviyede eksprese edilmektedir. VEGF, malign hücre proliferasyonunu artırır. Endotelin 1 (ET-1) genelde, VEGF ve VEGF-C ekspresyonunu veya salınımını inhibe eder. Dolayısıyla, tümör dokusunda hücre proliferasyonunu azaltır, apoptozis ve fibrozisi azaltır. Bu nedenle, beseptan (ET-1 reseptör antagonisti), bu hastalarda tedavi edici ilaç olabilir.

KK Oluşumundan Sorumlu Diğer Faktörler

Epidermal growth faktör reseptör (EGFR) ve ErbB2, IL-6, apoptozis ve hücre yaşamı, inflamasyon ile ilişkili mekanizmalar, nitrik oksit (NO) ve siklooksijenaz (COX2), leptin, microRNA (miR-141, miR-200, miR-370, miR29b), epigenetik değişiklikler (hipermetilasyon v.s), growth faktörler (NGF- β %57.1, VEGF-C %46.4), gastrointestinal sistem hormonları, nöroendokrin regülasyon, KK gelişiminde rol oynamaktadır. KK, tümör süpresör genlerin (p53, SMAD-4, bcl-2 ve p16) inaktivasyonu ile birlikte. Onkogenlerde mutasyon, kromozomal anöploidi (PSK-ilişkili KK), ErbB2, p42/44 mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) aracılığı ile, karsinogenezisi aktive eder (1-10).

Epidermal Mezenşimal Transizyon (EMT)

EMT birçok kanserin gelişiminde, anahtar rolü oynamaktadır. İHKK'da, EMT'nin etkisi gösterilmiştir. KK hücrelerinde E-cadherin, α - ve β -catenin downregüle olup, N-cadherin, S100A4 ve Vimentin upregüle olmuşlardır. Bu değişimler, invazyona, kötü prognoza ve metastaza neden olur.

Matriks Metalloproteinaz Protein (MMP)

MMP düzeyi KK'li hastalarda artmıştır. MMP, ekstrasellüler matriksi parçalar ve tümörün yayılmasına neden olur. Malign kolanjiyositlerde, MMP-7 (%76) ve MMP-9 (%48) ekspresyonu saptanmıştır. Plazma MMP-7, obstrüktif perihiler ve intrahepatik KK'da artmıştır. Yüksek tümör MMP-7 seviyesi, kötü postoperatif prognoz belirtisidir. MMP-9 ise, malign pankreatobiliyer darlıklarda artış göstermektedir.

Stromal Faktörler (CAFs)

İntrahepatik KK'da, alfa-SMA pozitif CAFs (Cancer associa-

ted fibroblastlar) düzeylerinde artış olması, büyük tümör ve kötü prognoz varlığını gösterir. CAFs'ler, birçok faktörün salınımına ve dolayısıyla, tümörün progresyonuna neden olur. Dolayısıyla, trombospondin-1 overekspresyonuna, hipovaskülarite ve metastaza neden olur. Periostin, İHKK'da zayıf prognozu gösterir. Tenascin ekspresyonu, İHKK'da kötü prognozu vurgular. Galectin-1 ekspresyonu, dediferansiyasyon ile birlikte. Diğer: stromal cell derived factor 1, WISPI (WNT1 inducible pathway protein 1) gibi faktörler de, tümör prognozunu olumsuz etkilemektedir.

Safra Asitleri

Kolestaz durumlarında, safra asitlerinde birtakım anormallikler oluşur. Bir safra asit komponenti olan deoksikolik asit, transforming (TGF)alfa büyüme hormonu aracılığı ile, EGFR'i aktive eder ve p42/44 ve p38MAPK aracılığı ile, COX-2 ekspresyonunu indükler. Deoksikolik asit, uzun süreli kolestaz vakalarında karsinogenik etki gösterirken, tauroursodeoksikolat, KK'da hücre büyümesini invitro ortamda inhibe eder.

İHKK oluşumunda, özellikle karaciğer sirozu, asbestozis ile maruziyet de rol oynamaktadır (2, 6). İntrahepatik KK, biyopsilerdeki patoloji sonuçlarına göre; 8 alt gruba, (A) Geniş kanal papiller ICC. (B) İyi-differansiye küçük kanal İHKK. (C) İyi differansiye geniş kanal tubüler İHKK (D) Geniş kanal "intestinal-tip" İHKK ile birlikte goblet hücre metaplazisi (E) Kolanjiyosellüler-tip İHKK (F) Biliyer kistadenokarsinoma ile birlikte mezenkimal/ovarian stroma. (G) HCC-KK. (H) Kötü differansiye İHKK, olarak ayrılmaktadır. Bu alt grupların özellikleri, tedaviye cevap oranları, prognozu ile ilgili daha geniş çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

SEMTOMLAR VE TANI METODLARI

Bu hastalarda saptanan başlıca semptomlar; halsizlik, ağrı, bulantı-kusma, tıkanma sarılığı ve sepsise kadar değişebilmekte olup, belirli bir diagnostik laboratuvar kan testi henüz yoktur. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) genelde normal olup, akut obstrüksiyon veya kolanjitide yüksek bulunabilir. Uzun süreli obstrüksiyon, yağda eriyen vitamin emilimini bozar, protrombin zamanı uzar. Albümin, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) ve hemoglobin (Hb) değerleri değişkendir. Son zamanlarda gündeme gelen idrar proteomik analizi (kolanjitten ayırimda), tanıda yarar sağlayabilir.

Tümör Markerları

CA 19-9 ve CA 125 en sık kullanılan testlerdir (14). CA 19-9, zayıf bir diagnostik marker olup, sensitivitesi %40-70, spesifitesi %50-80, pozitif prediktif değer (PPV), %16-40'dır. CA 19-9, ayrıca PSK ve non-malign obstrüktif olaylarda da artar. CA-125, bu hastalarda %65 vakada yüksek olabilmektedir. Ayrıca, karsinoembriyonik antijen (CEA), serum total sialik asit, sitokeratin fragman 19 (CYFRA 21-1), TGF-beta, tümör M2 pürivat kinaz (TUM2-PK), serotonin düzeylerine bakılabilir. Yeni markerlar olarak, Mac-2BP, MMP-7, insülin like growth faktör 1, IL-6, tripsinojen ve MUCIN-5AC düzeylerine bakmak, bazen gerekebilir.

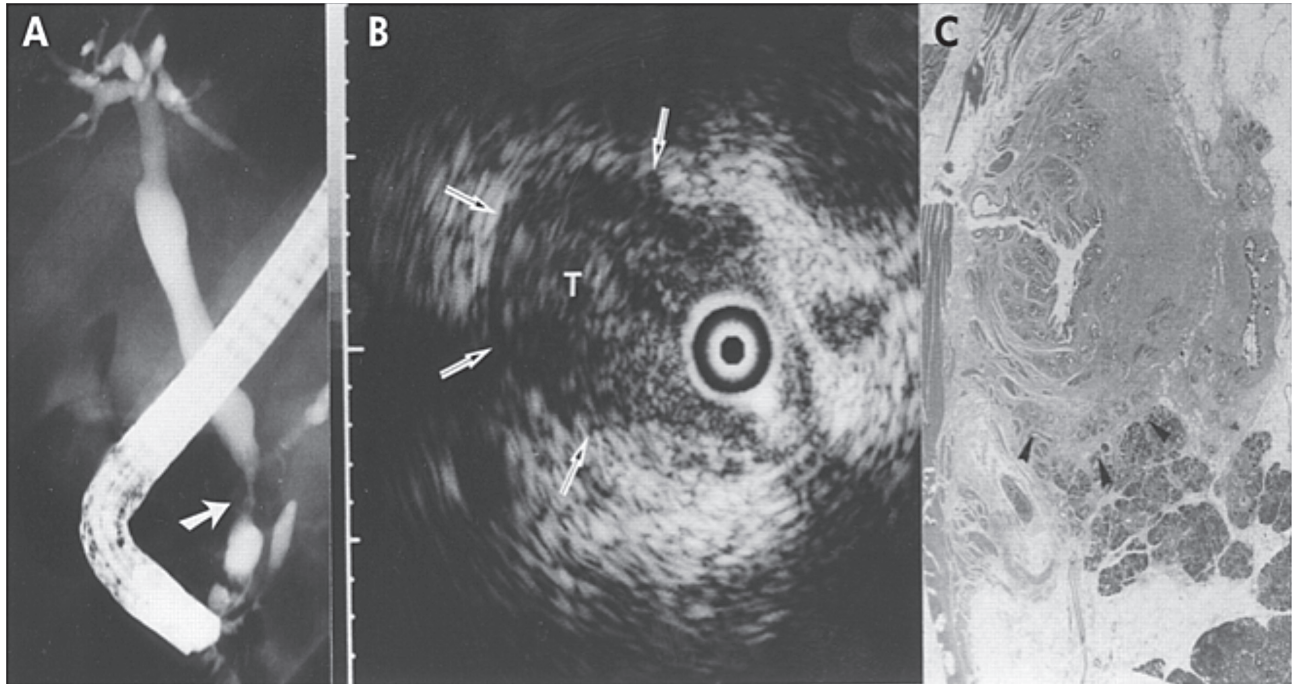
Görüntüleme Yöntemleri

KK tanısında, a) USG b) Yüksek rezolüsyonlu/spiral bilgisayarlı tomografi (BT) c) Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) d) Kolanjiografi [Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), perkütanöz transhepatik kolanjiografi (PTK)] e) Endoskopik ultrasonografi (EUS), miniprob USG f) Pozitron emisyon tomografisi (PET) (İHKK > 1 cm, %85-90) ve PET-BT g) Kolanjioskop (perkütan, transpapiller), endomikroskopi h) histoloji ve sitoloji, kullanılan yöntemlerdir (14-22).

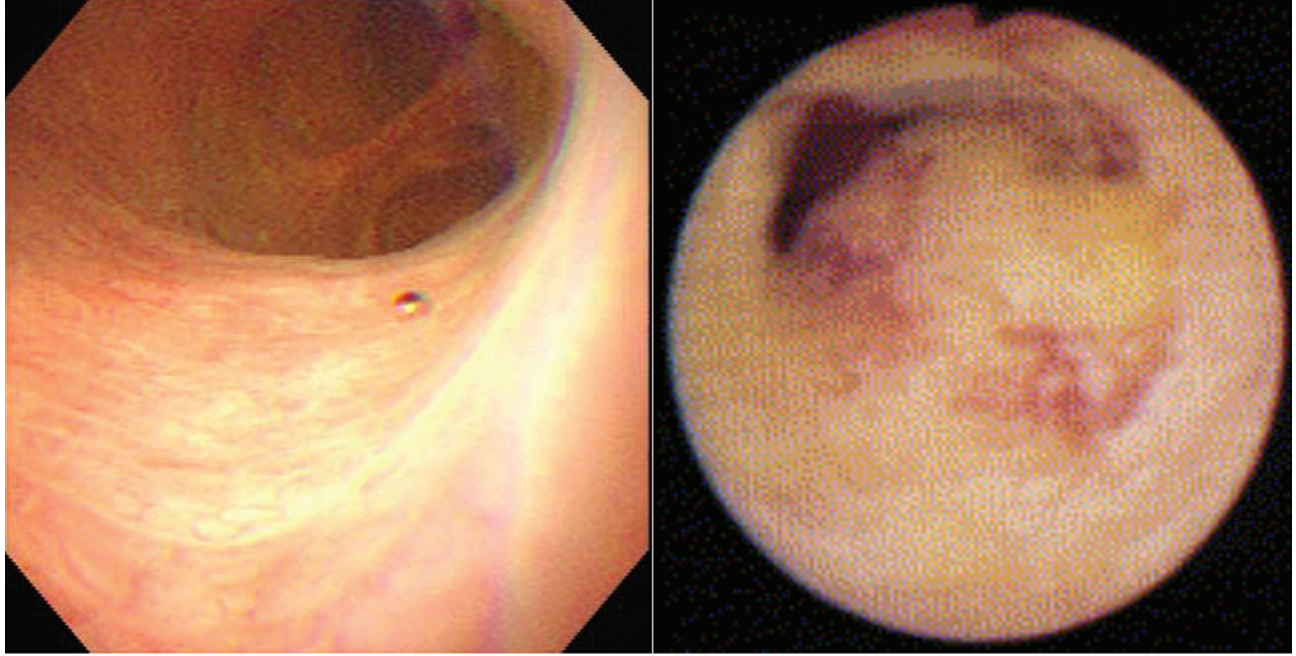
Üst abdominal USG ile KK varlığı araştırılır. İntraduktal USG'de ise, küçük çaplı intraduktal ultrasound miniprobunu kullanılır (22). Standart EUS'a göre daha iyi rezolüsyon özelliğine sahip olup, proksimal biliyer sistem ve çevre periduktal doku hakkında ve benign ve malign striktürlerin ayırımında çok yararlı olmaktadır. Transpapiller kolanjioskop (Spyglass), safra kanallarını direkt vizualize eder ve 4 kadrandan biyopsi alma imkanı sağlar. EUS-FNA (fine needle aspiration), tanıda ve biyopsi almada çok faydalı yöntemlerdir.

KK'da tümörü göstermede, MRCP, MR ve BT gibi yöntemler günümüzde sıkça kullanılmaktadır. PET, tümör tutulumunu ve metastazı göstermede yarar sağlamaktadır.

ERCP, safra yollarının gösterilmesinde, biyopsi ve safra alınmasında, plastik veya metalik stentler takılarak safra drenajının sağlanmasında oldukça faydalıdır (Resim 2). ERCP yapılamayan vakalarda, PTK uygulanarak, görüntüleme ve safra drenajı sağlanmaya çalışılır. ERCP'de fırça sitolojisi, hastalığı göstermede %50 vakada başarısızdır. Kolanjioskopi ve target biyopsi ile başarı oranı %4-70'dir. PSK striktürlerinde, Fluorescence in situ hybridization (FISH) yöntemi ile polizomi varlığı, KK'da %88 civarındadır. FISH, küçük genetik değişiklikleri rahatlıkla saptayan moleküler bir teknik olup, ERCP'de fırça sitolojisi ile alınan safra örneğinde klasik sitolojik ara-



Resim 2. a) ERCP'de koledokta daralma b) İntraduktal USG'de kitle c) Malign sitoloji



Resim 3. Kolanjiyoskopide a) Normal safra kanalı b) Safra kanalında kitle (mass)

tırma negatif ise, FISH yöntemi yapıldığında, bunlarda hiperdiploidi ve yapısal aberasyonlar saptanabilmektedir. Flow sitometri veya dijital imaj analizi (DIA), KK tanısında kullanılan diğer yeni tanı yöntemleridir.

Transpapiller veya perkütan yolla uygulanan kolanjiyoskopi ile, uygun vakalarda safra yollarının görüntülenmesi, biyopsi alınması imkanı sağlanabilmektedir (Resim 3). Ayrıca, bu hastalarda endoskopik radyofrekans tedavisinin yapılmasına da imkan sağlayabilmektedir.

TEDAVİ

Genelde 3 ana gruba ayrılır; **1)** Endobiliyer tedaviler **2)** Sınırlı farmakoterapi **3)** Cerrahi tedavi (23-30).

Endobiliyer Tedaviler

İnoperabl vakalarda yapılır. ERCP önderliğinde safra drenajı, plastik veya metal stent takılması işlemi uygulanır. Ancak bu yöntemin, sepsis, tümör ingrowth ve obstrüksiyon gibi komplikasyonları vardır. İşlemlerin tekrarlanması bazen gerekebilir. Endobiliyer radyofrekans ablasyon (RFA) ile birlikte stentleme, daha güvenli bir yöntemdir. Preoperatif biliyer stentleme tartışmalı olup, bakterobiliye, fungal kolonizasyona ve yüksek postoperatif sepsise neden olabilir. Preoperatif biliyer drenaj ile direkt cerrahi arasında, mortalite, morbidite

te ve komplikasyonlar arasında fark yoktur. Genelde ≥ 10 Fr plastik stent takılır. Striktür gelişen vakalarda, perkütan girişimler ile stent takılması işlemi denir. Metalik stentlerin, daha uzun süreli kalması bir avantajdır. Daha az hospitalizasyona, mortaliteye ve ERCP'ye gereksinme gösterir. Ancak çıkarılmasının zor olması, bir dezavantajdır.

KK'da kötü prognoz bulguları şunlardır; a) Tümörün perihiler oluşu b) Margin status c) Vasküler invazyon d) Lenf nodu metastazı e) Safra kesesine transmural uzanım f) Hepatik venöz invazyon g) Histoloji (papiller tip, daha iyi prognozlu) h) Cinsiyet (kadın, daha iyi) ı) Albümin seviyesinin < 3 gr/dl olması j) Bilirübin düzeyinin > 10 mgr/dl olması, kötü prognozu gösterir.

Kemoterapi

Kemoterapi bu hastalarda a) Lokal ileri veya metastatik olgulardaki kemoterapi ve b) Adjuvant tedavi olmak üzere, 2 şekilde olabilir. KK'da adjuvant tedavinin faydası ispatlanmamıştır. Faz II çalışmalarında; gemitabin/sisplatin, gemitabin/oksaliplatin, gemitabin/kapasitabin, kapasitabin/sisplatin, 5-fluorourasil (5-FU)/oksaliplatin, 5-FU/sisplatin ve tek ajan tedavisi (gemitabine, sisplatin, ve 5-FU) ile ilgili çalışmalar mevcuttur. İntrahepatik veya ekstrahepatik KK'da, tam cerrahi tedavi sonrası, post-op adjuvan tedavi önerilmektedir.

Kemoterapi uygulanmasında bazı klavuzlar [The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO) gibi] mevcuttur. NCCN Klavuzuna göre:

1) Ekstrahepatik KK mevcut ise; a) Margin negatif, lokal lenf nodu negatif vakalarda tam rezeksiyon sonrası: flouropirimidin veya gemsitabin bazlı kemoterapi, flouropirimidin bazlı kemoradyoterapi uygulaması önerilmektedir. **b)** Marginde karcinoma in-situ veya pozitif marginli invaziv hastalık durumlarında; flouropirimidin bazlı kemoradyoterapi önerilmektedir. **c)** Pozitif rejional lenf nodu varlığında; flouropirimidin veya gemsitabin bazlı kemoterapi uygulanması önerilmektedir.

2) İntrahepatik KK mevcut ise; a) Rezidüel hastalık yoksa, adjuvant tedavi önerilmemekte **b)** Pozitif margin varlığında, ablasyon, flouropirimidin veya gemsitabin bazlı kemoradyoterapi veya flouropirimidin veya gemsitabin bazlı kemoterapi önerilmektedir.

ESMO kriterlerine göre ise; intrahepatik veya ekstrahepatik KK'da; non-küratif cerrahi rezeksiyon sonrası, destek tedavisi veya palyatif kemoterapi ve/veya radyoterapi veya komplet cerrahi rezeksiyon sonrası, kemoradyoterapi önerilmektedir.

Günümüzde, bu hastalarda genelde neoadjuvant tedavi önerilmemektedir (26). Seçilmiş bazı vakalarda yarar sağlayabilir. Lokal ileri KK'da; KK'lu hastalarda, %50-90 oranında lokal unrezekektabl hastalık söz konusudur. Prognozları, oldukça kötü (birkaç ay) olup, palyatif tedavi, semptomları (sarılık, kaşıntı gibi) ve yaşam kalitesini düzeltebilir. Kemoradyasyon uygulanır. Radyoterapi [eksternal beam radyoterapi (EBRT); indium-192 ile brakiterapi ve sterotaktik tedavi] şeklinde yapılır. İleri KK'da; birkaç tedavi prokolu vardır. Ençok, 5-FU, gemsitabin, sisplatin ve oksaliplatin kullanılır.

Yeni ilaçlar olarak, TKİantiEGFR (erlotinib), diğer antiEGFR (cetuximab) ve antianjiogenikler (bevacizumab) çalışılmakta olan ilaçlardır. Ancak etkileri henüz tartışmalıdır.

Hiler kolanjiokarsinomada; küratif tedavi olarak, **1)** Lokal eksizyon **2)** Kombine parsiyel hepatektomi **3)** Ex situ vivo KC rezeksiyonu ve ototransplantasyon **4)** Ortotopik KC transplantasyonu **5)** Sentral lob rezeksiyonu **6)** Neoadjuvant/adjuvant tedavi yapılabilir. Palyatif tedavi olarak; **1)** Palyatif cerrahi tedavi **2)** Endoskopik stent uygulaması **3)** Perkütanöz stent uygulaması **4)** Fotodinamik tedavi **5)** İntraluminal brakiterapi **6)** Eksternal radyasyon ve sistemik kemoterapi uygulanabilir.

Radyoterapi

a) EBRT ve kemoradyasyon veya **b)** Lokal radyasyon teknikleri (intraoperatif ve intraduktal brakiterapi) ile yapılır. Lokoregional tedaviler: **a)** Transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) **b)** Radyofrekans ablasyon **c)** Radyoembolizasyon şeklinde, KK vakalarında uygun hastalarda yapılabilir.

Endoskopik Radyofrekans

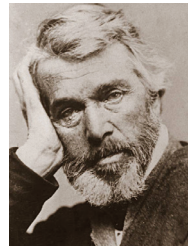
Photofrin (porfimer sodyum) kullanılmakta olup, selektif bir yöntem olup, neoplastik dokuda birikir. 2 mgr/kg dozunda, İ.V. olarak lazer aktivasyonundan 48 saat önce kullanılır. Perkütan yolla veya kolanjioskop aracılığı ile önceden striktür saptanan yere uygulanır. Malign darlıkları açar, safra drenajını sağlar (27-29).

Sonuç olarak; Kolanjiyosellüler karsinoma, bir stem cell hücre hastalığı olduğu tahmin edilen, inflamasyon, çevresel ve genetik faktörlerin tetiklediği, prognozu kötü olan safra yollarından kaynaklanan bir malign hastalıktır. Gelecekte, hastalığın etyopatogeneziindeki yeni gelişmeler, hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve tedavisinin daha iyi yapılabilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma:an update. Gut 2012; 61:1657-69.
2. Patel T. New insights into the molecular pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Gastroenterol 2014; 49:165-72. Epub 2013 Oct 22.
3. Fan B, Malato Y, Calvisi DF, et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. J Clin Invest 2012; 122:2911-5.
4. Sirica AE. Notching up on the cellular origins of intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatology 2013; 57:1668-71.
5. Zabron A, Edwards RJ, Khan SA. The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. Dis Model Mech 2013; 6:281-92.
6. Sia D, Tovar V, Moeini A, Liovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. Oncogene 2013; 32:4861-70.

7. De Minicis S, Kisselva T, Francis H, et al. Liver carcinogenesis: rodent models of hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45:450-9.
8. Francis H, Alpini G, DeMorrow S. Recent advances in the regulation of cholangiocarcinoma growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299:G1-9.
9. Wise C, Pihanthanond M, Perry BF, et al. Mechanisms of biliary carcinogenesis and growth. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2986-9.
10. Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:266-72.
11. Kokuryo T, Yokoyama Y, Nagino M. Recent advances in cancer stem cell research for cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19:606-13.
12. Blechacz BR, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis* 2008; 12:131-50.
13. Wadsworth CA, Dixon PH, Wong JH, et al. Genetic factors in the pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Dig Dis* 2011; 29:93-7.
14. Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, et al. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dis Markers* 2013; 34:219-28.
15. Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145:1215-29.
16. Razumilava N, Gores GJ. Classification, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:13-21.
17. Vasilieva LE, Papadimitriou SI, Dourakis SP. Modern diagnostic approaches to cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11:349-59.
18. Fowler KJ, Sheybani A, Parker RA 3rd, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: Imaging features and diagnostic accuracy of contrast-enhanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201:332-9.
19. Vasilieva LE, Papadimitriou SI, Alexopoulou A, et al. An extended fluorescence in situ hybridization approach for the cytogenetic study of cholangiocarcinoma on endoscopic retrograde cholangiopancreatography brushing cytology preparations. *Hum Pathol* 2013; 44:2173-9.
20. Weber A, Schmid RM, Prinz C. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14:4131-6.
21. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:512-22.
22. Göral V. Miniprob ultrasonografi kullanımının gastroenterolojideki yeri. *Güncel Gastroenteroloji* 2000; 4:66-71.
23. Croitoru A, Gramaticu I, Dinu I, et al. Fluoropyrimidines plus cisplatin versus gemcitabine/gemcitabine plus cisplatin in locally advanced and metastatic biliary tract carcinoma - a retrospective study. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21:277-84.
24. Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R, et al. Cholangiocarcinoma: Update and future perspectives. *Dig Liver Dis* 2010; 42:253-60.
25. Lau SH, Lau WY. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11:12-7.
26. Ramírez-Merino N, Aix SP, Cortés-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5:171-6.
27. Wadsworth CA, Westaby D, Khan SA. Endoscopic radiofrequency ablation for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:305-11.
28. Talreja JP, Kahaleh M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2010; 4 (Suppl 1):S62-6.
29. Rerknimitr R, Angsuwatcharakon P, Ratanachu-ek T, et al. Asia-Pacific consensus recommendations for endoscopic and interventional management of hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28:593-607.
30. Kuhlmann JB, Blum HE. Locoregional therapy for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:324-8.



THOMAS CARLYLE
(1795-1881)

En büyük yanlış, yanlışların farkında olmamaktır.