

Safra Kesesi Kanseri: Etyopatogenez, Tanı Yöntemleri, Evreleme, Tedavi Modaliteleri ve Prognoza Güncel Bakış

Dr. Rasim GENÇOSMANOĞLU¹, Dr. Veysel TAHAN²,
Dr. Özlem KURTKAYA-YAPICIER³

Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü, Cerrahi Ünitesi¹; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Patoloji Anabilim Dalı³, İstanbul



Dr. Rasim GENÇOSMANOĞLU



Dr. Veysel Taha



Dr. Özlem KURTKAYA-YAPICIER

EPİDEMİYOLOJİ

Safra kesesi kanseri, coğrafi dağılımı ve demografik özellikleri yönünden diğer kanser türlerinden farklılık gösterir (1). Nadir görülen bir kanser türü olup, tüm kanserlerin %0.6-3'ünü oluşturur (2, 3). ABD, Singapur ve Nijerya'da insidensi düşükken (2.5:100.000), İsrail, Şili, Polonya, Japonya, Bolivya ve Meksika insidensin yüksek (ortalama 7.5:100.000) olduğu ülkelerdir (4,5). ABD'de insidens erkeklerde 1:100.000, kadınlarda ise 2:100.000 olarak bildirilmekte, hastalık Amerikan yerlileri ve Alaskalılarda 6-10 kez daha sık görülmektedir (6, 7). Otopsi serilerinde %0.5, kolesistektomi spesimenlerinde %1-2 sıklıkta saptanır (8). Otopsi serilerinde saptanan tüm malign tümörlerin %0.8'i, tüm gastrointestinal malignitelerin ise %3-4'ü safra kesesi kanseridir (8). Hepato-biliyer sistemin en sık (2/3) kanseri olmakla birlikte, gastrointestinal sistem kanserleri içinde 5. sıklıkta (rektum, kolon, pankreas ve mide kanserlerinden sonra) (%2-4) görülmekte ve gastrointestinal sistem kanserlerine bağlı ölümlere 9. sıklıkta neden olmaktadır (5, 9-13). Kadınlarda erkeklerden 2-3 kez daha siktir (14, 15).

ETYOLOJİ

Safra kesesi kanseri ilk kez 1777'de Maximilian de Stoll tarafından tanımlanmıştır (16). Safra kesesi kanseri gelişimine predispozan beş ana faktör; yaş, kadın cinsiyet, safra kesesi taşları, belirli ırk/etnik köken/coğrafik dağılım ve ülseratif kolitir (8). Safra kesesinin polipoid lezyonları, genetik predispozisyon, kimyasal karsinojenler, pankreatiko-biliyer duktal sistemin anatomik varyasyonları, porselen safra kesesi, primer sklerozan kolanjit ve tifo taşıyıcılığı diğer olası etyolojik faktörlerdir (4, 9).

Yaş

Safra kesesi kanseri genellikle ileri yaş grubunda görülür, olguların %75'inden fazlası 65 yaş ve üzeri hastalardır (9). Safra yolları cerrahisi uygulanan 65 yaşın üzerindeki olguların yaklaşık %10'unda safra kesesi ya da ekstrahepatik safra yolu kanseri mevcuttur (8).

Cinsiyet

Kadın:erkek oranı 3: 1 olarak bildirilmektedir (8). Tüm yaş gruplarında ve tüm etnik kökende kadınlarda gelişme insidensi erkeklerden daha yüksektir (8). Bu oran safra kesesi taşlarının insidensine paralellik gösterir.

SAFRA KESESİ TAŞLARI

Safra kesesi taşları ile safra kesesi kanseri arasındaki neden-sonuç ilişkisi net değildir (4). Safra kesesi kanserli olguların %74-92'sinde safra kesesi taşı mevcuttur (17). Taşlı kolesistit tanısıyla kolesistektomi yapılan olguların ise yaklaşık %1'inde daha önce şüphelenilmemiş safra kesesi kanseri saptanmaktadır (1). Bir otopsi çalışmasında kolelitiazisli olguların %1-2'sinde safra kesesi kanseri rapor edilmiştir (18). Kolelitiazis tanısıyla kolesistektomi yapılan hastaların %13.5'inde premalign değişiklikler, %8.3'ünde displazi ve %3.5'ünde karsinom olduğu saptanmıştır (19). Kanser gelişimi riski, semptomatik kolelitiazisli olgularda asemptomatik olgulardan, tek büyük taşı olan olgularda da çok sayıda küçük taşı olan olgulardan daha yüksektir (9, 19). Özellikle 3 cm'den büyük kolesterol taşlarının kanserle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Mukozanın kronik mekanik hasarının bu neoplastik transformasyonda ana tetikleyici faktör olduğuna inanılmaktadır (7, 20). Tedavi edilmemiş kolelitiazisli olgularda 20 yıllık dönemde safra kesesi kanseri gelişme riski %0.2-0.5 olarak tahmin edilmektedir (21).

IRK/ETNİK KÖKEN/COĞRAFİ DAĞILIM

Amerikan yerlileri, Japonlar, Japon kökenli Amerikalılar, Meksikalılar, Meksika kökenli Amerikalılar, Alaskalılar ve Bolivyalılarda safra kesesi kanseri gelişme riski ortalama 6 kat yüksek olarak bildirilmektedir (8). Bu risk beyaz kadınlarda zenci kadınlardan çok daha yüksektir.

Ülseratif kolit

Ülseratif koliti olan olgularda safra kesesi kanseri gelişme sıklığı, içindeki bulunduğu popülasyona oranla 5-10 kat daha yüksek olarak bildirilmektedir (8). Bu olgular sıklıkla primer sklerozan kolanjitin eşlik ettiği olgulardır.

Diğer predispozan faktörler

Adenomyomatozisin premalign bir lezyon olabileceğine işaret eden kanıtlar giderek artmaktadır (22). Makroskopik olarak safra kesesi duvarının fokal ya da diffüz kalınlaşması şeklinde izlenen adenomyomatozisin mikroskopisinde, epitelyal divertiküllerden kaynaklanan, kalınlaşmış muskuler tabaka içinde epitelle döşeli geniş kistik yapılar izlenir. Bu alanlardan in situ ya da invazif karsinom gelişiminin gösterilmesi, adenomyomatozisin prekanseröz bir lezyon olabileceğini düşündürmektedir. Kolesterol polipleri ve inflamatuvar polipler ise malign potansiyel taşımazlar. Azotoluen ve nitrozaminlerle safra kesesi kanseri gelişimi arasında bir ilişki olduğu epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (23). Koledok kisti olan hastalarda safra kesesi ve safra yolları kanseri insidensi yüksektir (24,25). Pankreatiko-biliyer kanal birleşim anomalilerinde safra kesesi kanseri gelişme riski artar (26-28). Bu hastalarda safra kompozisyonundaki değişikliklerin, gen mutasyonlarının ve epitelyal hücre proliferasyonunun safra kesesi mukozasındaki karsinogeneze katkısı olduğu gösterilmiştir (29-31). Porselen safra kesesi zemininde gelişen kanser insidensi %15-60 olarak bildirilmektedir (5). Primer sklerozan kolanjit, bilinen bir kolaylaştırıcı etken olmaksızın intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında gelişen striktürlerin neden olduğu kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Bu olgularda kolanjiokarsinom daha sık gelişmekle birlikte, safra kesesi kanseri de görülebilmektedir. Primer sklerozan kolanjitli olguların %60-72'sinde ülseratif kolitin varlığı dikkat çekicidir (9). Dutta (32) kronik tifo taşıyıcılığının safra kesesi kanseri gelişiminde risk faktörü olduğunu göstermiştir. Safra stazı, safra asitlerinin dekonjugasyonu, safrada mutajenik maddelerin üretilmesi ve safra kesesi dokusunda serbest radikallerin konsantrasyonunda artış, bu sürece katkısı bulunan faktörler olarak değerlendirilmektedir. Yüksek beden kitle indeksi, sigara içimi ve

kadınlarda menopoz sonrası dönem safra kesesi kanseri insidensinin arttığı diğer durumlardır (33, 34).

HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Safra kesesi kanserinin nedeni henüz net olarak bilinemediğinden, patofizyolojisi hakkında kesin hükümlere varmak da olası değildir. Hastalığın nedeni ve olası etken faktörler deneysel çalışmalarla araştırılmaktadır. Kedi ve köpeklerin safra kesesi duvarına karsinojen bir madde olduğu bilinen metilklorantren emdirilmiş tabletler implante edildiğinde, kanser gelişiminin indüklenebildiği gözlenmiştir (8). Bu karsinojen yapısal olarak safra asitlerine benzemez. Kobaylarda safra kesesi içine yerleştirilen cam çubukların kanser oluşumuna neden olduğu gözlenmiş, bir başka çalışmada aminoazotoluen ve nitrozamin gibi karsinojenler besin maddelerine eklendiğinde deneklerde safra kesesi kanseri geliştiği saptanmıştır (8). Bu deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçların, bir çok deneysel çalışmada da olduğu gibi, insanlara uygulanabilirliği tartışmalıdır. Lastik sanayinde kullanılan benzidin, 3'-3'-diklorobenzidin ve M-toluen dinamin gibi karsinojenlerin, bu maddelere maruz kalan çalışmalarda safra kesesi kanseri gelişimine neden olabileceği yapılan epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (8).

Pankreatiko-biliyer kanal birleşim anomalisi olan olguların yaklaşık %10'unda safra kesesi kanseri geliştiği gözlenmiştir (27, 28). Safra yolu kanseri gelişiminde koledok kisti bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu gözlem, safra ile pankreas ekzokrin salgısının kanışmasıyla oluşan karsinojenlerin safra kesesine reflü olduğu hipotezi ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu hipotezi sorgulayan bir deneysel çalışmada, pankreas kanalının safra kesesine anastomoz edildiği köpeklerde intestinal me taplazı gelişiminin indüklendiği gösterilmiştir.

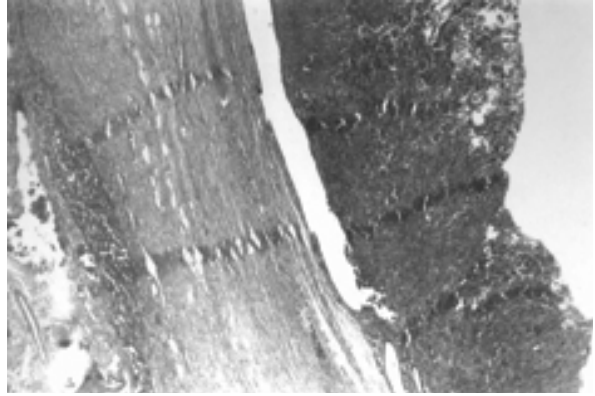
Makroskopi

Safra kesesi kanserleri infiltratif ve ekzofitik olmak üzere iki ana biçimde gelişir (35). İnfiltratif kanserler lokalize duvar kalınlaşması şeklinde izlenirken, ekzofitik gelişenler lümeneye protrüze olan polipoid bir yapı şeklinde ortaya çıkmakta ve genellikle lümeni dolduran bir kitle olarak izlenmektedir (4). Makroskopik görünimleri farklı olan bu kitleler, papiller ve non-papiller olarak sınıflandırılabilir (36). Japon Safra Yolları Cerrahisi Demeği safra kesesi kanserlerini protrüze tip ve flat tip olarak ikiye ayırmaktadır. Bu sınıflandırmada protrüze tipteki tümörler papiller ya da nodüler olabilir. Gerek protrüze tip ve gerekse flat tip kanserler yüzeysel ya

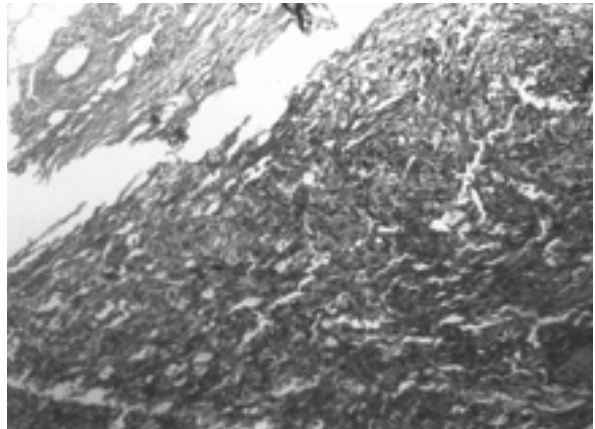
da infiltratif gelişim gösterebilirler (37). Sıklıkla fundusta olmakla birlikte sistik kanal da dahil olmak üzere safra kesesinin herhangi bir bölümünde gelişebilmektedirler (8).

Mikroskopi

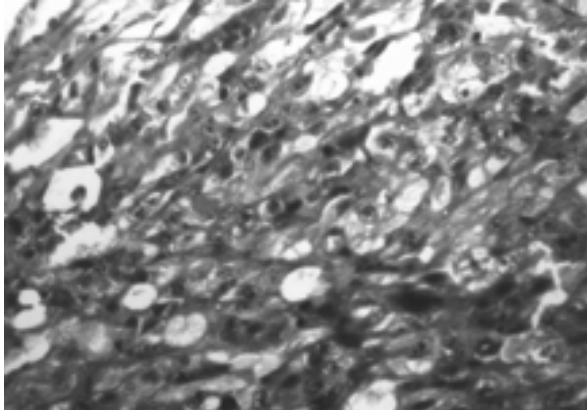
Olguların %90'ı adenokarsinomdur (Resim 1, 2) (1,8). Diğer histopatolojik tipler görülüş sıklığına göre; indifferansiye karsinom (Resim 3), adeno-skumöz karsinom, sarkom, karsinoid tümör, melanom, lenfoma ve leiomyosarkomdur (8). Çok nadiren fibröz histiositom ve miksoid tümörler de görülmektedir (8). Olguların %3'ünde ise bu hücre tiplerinin kombinasyonu saptanmaktadır. Hastaların %70'inde tümör iyi diferansiye, yaklaşık %50'sinde mukus salgılayan ve %40'ında papiller tiptedir.



Resim 1. Safra kesesi lümenini tamamen dolduran safra kesesi tümörünün mikroskopik görünümü; solda fibromuskuler tabaka, sağda solid paternde tümöral doku, X40, Hematoksilen+Eozin (H+E).



Resim 2. İri atipik, yer yer iğsi nükleuslar içeren tümöral alan, X100, H+E.



Resim 3. Vakuollü sitoplazmaları olan belirgin iri eozinofilik nükleoluslu, veziküler nükleuslu indiferansiye tümör hücreleri, X400, H+E.

Multisentrisite çok yaygındır, hatta olguların bazılarında normal safra kesesi mukozasını izlemek olası değildir (8). Aşağıda değinilecek TNM evreleme sistemi sadece primer safra kesesi karsinomları için geçerlidir, karsinoid tümörler ve sarkomlara uygulanmaz (38). Safra kesesi karsinomlarının AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından yapılan histopatolojik tip sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Diferansiyasyon ve gen mutasyonları

Tümör; iyi, orta, az diferansiye ya da indiferansiye olabilir. İyi diferansiye tümörlerde prognoz daha iyiyken, safra kesesi taşının eşlik ettiği az diferansiye tümörlerde lenf nodu metastazı ve karaciğer invazyonu daha sık gözlenmektedir (1,39). p53 gen mutasyonu, atipi düzeyinde ve invazyon özelliğinde artışı göstermektedir (40,41). Safra kesesi kanseri gelişiminde de novo ve adenom-karsinom sekansı olmak üzere iki ana morfolojik yol olduğu ileri sürülmektedir. Düşük düzeyde K-ras mutasyonu ve predominant p53 değişikliği de novo kanser gelişimine neden olduğu halde, adenomdan kanser gelişiminin p53, K-ras ve APC gen mutasyonlarıyla ilişkisiz olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (23). CD44v8-10 immunoreaktivitesi ile perinöral invazyon, venöz yayılım, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz arasında bir bağlantı gözlenirken, CD44v8-10 negatif tümörlü olgularda prognozun çok daha iyi olduğu fark edilmiştir (42).

Yayılım

Safra kesesi kanseri; direkt invazyon, lenfatik, vasküler, nöral, intraperitoneal ve intraduktal yollarla yayılabilmektedir (8). Karaciğere (IV. ve V. segmentlere) direkt invazyon olguların %50'sinde, majör safra yollarına invazyon ise yaklaşık %35'inde

Tablo 1. Safra kesesi karsinomlarının histopatolojik tipleri.

- in situ karsinom
- Adenokarsinom, NOS*
- Papiller karsinom
- İntestinal tip adenokarsinom
- Berrak hücreli adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Yüzük hücreli karsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Adeno-skuamöz karsinom
- Küçük hücreli karsinom**
- İndiferansiye karsinom**
 - İğsi hücreli ve dev hücreli tip
 - Küçük hücreli tip
- Karsinom, NOS*
- Karsinosarkom
- Diğer

* Türü belirtilmemiş (Not otherwise specified)

**Grade 4 olarak tanımlanır.

gözlenmektedir (8). Tümör direkt invazyonla pankreas, duodenum, mide, kolon gibi diğer komşu organlara veya karın duvarına yayılabilir (4). Lenfatik yolla ise intramural biliyer duktal pleksus üzerinden karaciğer parenkimine, superior pankreatiko-duodenal, posterior pankreatiko-duodenal, çöliak ve para-aortik zincire yayılır. Lenf akımı, sistik lenf nodundan para-aortik lenf nodlarına doğrudur (4). Tümörün bilinmeyen bir nedenle sağ hepatic kanala daha sık yayıldığı gözlenmiştir (8). Safra kesesinin venöz drenajı genel olarak karaciğerin kuadrat ve kaudat loblanna doğrudur. Tümör vasküler invazyonla komşu büyük damarlara açılacağı gibi, karaciğer, akciğer, plevra veya diğer organlara uzak metastaz yapabilir (4).

Histolojik "Grade"

Tümörün diferansiyasyon derecesine göre yapılır. "Grade" in değerlendirilemediği tümörler Gx, iyi diferansiye, orta derecede diferansiye, az diferansiye ve indiferansiye tümörler ise sırasıyla G1, G2, G3 ve G4 olarak adlandırılır (38).

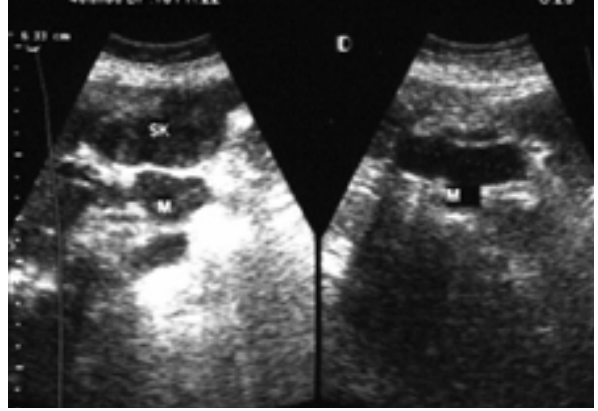
TANI

Safra kesesi kanserlerinin spesifik bir semptomu yoktur. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler tanıda pek önemli yer tutmazlar. Safra kesesi kanserlerinin preoperatif tanısı ancak görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla konulmaktadır.

Ultrasonografi (US), endoskopik ultrasonografi (EUS), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve selektif/süperselektif anjiyografiler tanıda sıklıkla başvurulan yöntemlerdir. US hem safra kesesi kitlelerinin gösterilmesinde yardımcıdır, hem de karaciğer invazyonunun araştırılmasında değerlidir (Resim 4). EUS ise hem invazyon, hem de lenf nodu tutulumunun kolaylıkla saptanabileceği bir yöntem olması dolayısıyla hastalığın evrelemede oldukça yararlıdır (43). Ancak günümüzde yaygın kullanım olanağı yoktur, ülkemizde sadece kısıtlı sayıda merkezde yapılabilmektedir. BT hem tanıda, hem de yayılımın değerlendirilmesi ve evrelemede yardımcı olmaktadır. Kontrastlı BT ile karaciğer yatağına, porta hepatise ya da bir komşu organa invazyon olup olmadığı değerlendirilebilir, karaciğer ve lenf nodu metastazları görüntülenebilir (Resim 5). Çöliak veya selektif hepatik anjiyografi tümörün rezektabilitesini araştırmada yardımcıdır. Süperselektif sistik arter anjiyografisi ile safra kesesi duvarındaki şüpheli polipoid bir lezyonun kontrast madde ile boyanma özelliği araştırılır, hipervaskülarite göstermesi tümör lehine bir bulgudur. MRG tümörün safra kesesi duvarındaki lokalizasyonunu vermekte (Resim 6), manyetik rezonans kolanjiyo-pankreatografi (MRCP) ise safra kesesi lümeni ile intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları hakkında değerli bilgi sunmaktadır. BT anjiyo-portografi ve MRG vasküler ayrıntıları gösterebilmektedir. US, EUS ya da BT kılavuzluğunda yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) %80-90 olguda histopatolojik tanıya ulaşılmasını sağlar (44). Endoskopik retrograd kolanjiyo-pankreatografi (ERCP) olası bir pankreatiko-biliyer kanal birleşim anomalisini gösterebilmesinin yanı sıra, safra örneği alabilme, sitolojik tetkik için fırçalama biyopsisi yapabilmeye ve hatta koledok ya da duodenuma kadar uzanan tümörlerde kitleden biyopsi alabilme olanağı sağlar (4).

AYIRICI TANI

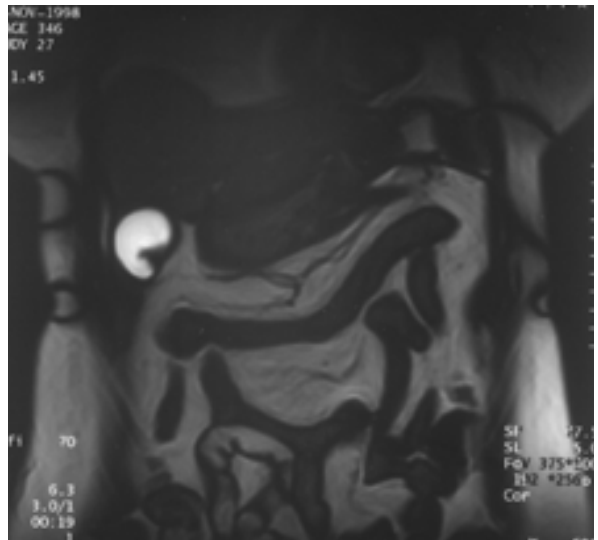
Safra kesesinin polipoid lezyonlarının çoğu benign karakterdedir. En sık rastlanan kolesterol poliplerini adenomyomatosis ve inflamatuvar polipler izler (45). Neoplastik polipler benign poliplere oranla genellikle daha büyüktür. Sıklıkla 5 mm'den küçük ve multipl olan inflamatuvar polipler, tek ve 1 cm'den büyük olduklarında preoperatif incelemelerde; US ve EUS'da izoekoik yapıda fakat düzensiz, nodüler yüzeyli polipoid lezyonlar olarak izlenmeleri, süperselektif sistik arter anjiyografisinde ise tümöre benzer tarzda kontrast madde tutarak hipervaskülarite özelliği göstermeleri nedeniyle safra kesesi kanserleriyle karışabilmektedir (46). Bir çok



Resim 4. Safra kesesi kanserinin ultrasonografik görünümü.



Resim 5. BT'de safra kesesi lümenini tamamen dolduran tümör ve porta hepatisteki lenf nodlarının tutulumu sonucu vena cava inferiora oluşan bası izlenmekte.



Resim 6. Safra kesesi kanseri MRG'de lümene protrüze polipoid bir lezyon olarak izlenmekte.

yazar 1 cm'den büyük safra kesesi polipi saptandığında, maligniteyi ekarte etmek için kolesistektomi yapılmasını önermektedir (47-51). Koga (47) safra kesesi kanserlerinin %88'inin 1 cm'den büyük, benign poliplerin ise %94'ünün 1 cm'den küçük olduğunu belirtmektedir. Diğer taraftan sesil lezyonların %56-100 oranında malignite riski taşıdığı da akıldaki tutulmalıdır (50-52).

EVRELEME

Tümör evrelemesinde en yaygın kullanılan ve güncel olan evreleme, AJCC tarafından 1998'de önerilen evreleme sistemidir (Tablo 2, 3) (38). Japon Biliyer Cerrahi Demeği ise safra kesesi tümörlerinin evrelemesini; tümörün invazyon derecesine (kapsüler, hepatik, safra yolu, vb), lenf nodu metastazı ve uzak metastaz olup olmadığına göre yapmaktadır (Tablo 4) (23). Bu evrelemede toplam 16 grup lenf nodu tanımlanmıştır. Hindistan'dan Kaushik (4) ise, AJCC ve Japon evrelemelerinin önemli özelliklerini birleştirerek yeni bir modifiye evreleme (Sanjay Gandhi Enstitüsü evrelemesi) önermiştir (Tablo 5). Japon sınıflandırmasında kapsüler invazyon yokluğu (S0), mukozadan başlayan tümörün muskuler ya da perimuskuler tabakaya kadar uzanan değişik derinlikte safra kesesi duvarı tutulumunu içermektedir. Diğer taraftan kapsüller invazyon ile safra yolu ve karaciğer invazyonunun değerlendirilmesi oldukça subjektiftir. Yazar geniş bir seriye dayalı gözlemleri doğrultusunda revize ettiği bu yeni sınıflandırmanın klinik uygulamasının daha kolay olduğunu ileri sürmektedir. Bu sınıflandırmada, T1 sadece lamina propriaya uzanan ve muskuler tabakayı invaze etmeyen tümörleri içermektedir. Muskuler tabakayı invaze eden tümörler ise T2 olarak tanımlanmıştır. Bu yeni T2'de basit kolesistektomi yeterli rezeksiyon olarak kabul edilmemektedir. Lenf nodu tutulumu da yeniden sınıflandırılmıştır. N2 (sekonder rejyonel lenf nodu grubu) sadece duktus hepatikus communis ve pankreatiko-duodenal lenf nodlarını içermektedir. Çöliak, superior mezenterik ve para-aortik lenf nodları birlikte gruplandırılmış ve N3 olarak adlandırılmıştır. Rutin radikal diseksiyon N3'ü içermez. Böylece AJCC'nin Evre IVA uygulanan yeni evreleme şemasında Evre IIIB'ye gerilemektedir. Yeni Evre IVB, N3 lenf nodu grubunun metastazını içermekte ve küratif rezeksiyonun olası olmadığına işaret etmektedir.

TEDAVİ

Cerrahi

Safra kesesi kanserlerinin tedavisinde kür olanağı

Tablo 2. TNM tanımlamaları, AJCC 1998.

Primer tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	in situ karsinom
T1	Tümör lamina propria veya muskuler tabakaya invaze
	T1a lamina propria invazyonu
	T1b muskuler tabaka invazyonu
T2	Tümör perimuskuler yumuşak dokuya invaze, seroza ötesine ya da karaciğere invazyon yok
T3	Tümör serozayı (visseral peritonu) perforé etmiş veya bir komşu organa invaze olmuş, ya da her ikisi (karaciğere invazyon ≤ 2 cm)
T4	Tümör karaciğere > 2 cm invaze ve/veya iki ya da daha fazla komşu organa invazyon (mide, duodenum, kolon, pankreas, omentum, ekstrahepatik safra yolları veya karaciğer tutulumu)
Rejyonel lenf nodları (N)	
NX	Değerlendirilemiyor
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Sistik kanal, perikoledokal ve/veya hiler lenf nodu metastazı (hepato-duodenal ligaman içi)
N2	Peripankreatik (sadece pankreas başı), periduodenal, periportal, çöliak, ve/veya superior mezenterik lenf nodu metastazı
Uzak metastaz (M)	
MX	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 3. Safra kesesi kanseri evrelemesi, AJCC 1998.

Evre	Tümör (T)	Lenf nodu (N)	Metastaz (M)
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Evre IVB	T1-4	N2	M0
	T1-4	N0-2	M1

Tablo 4. Japon Bilyer Cerrahi Derneği'nin evrelemesi.

Evre	I	II	III	IV
Kapsüler invazyon (S)	S0	S1	S2	S3
Karaciğer invazyonu (Hinf)	Hinf0	Hinf1	Hinf2	Hinf3
Safra yolu invazyonu (Binf)	Binf0	Binf1	Binf2	Binf3
Lenf nodu metastazı (N)	N0	N1	N2-3	N4
Karaciğer metastazı (H)	H0	H0	H0	H1-3
Peritoneal yayılım (P)	P0	P0	P0	P1-3

Tablo 5. Sanjay Gandhi modifiye evrelemesi.

Evre	Tümör (T)	Lenf nodu (N)	Metastaz (M)
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T1-2	N1	M0
Evre IIIB	T3-4	N0-1	M0
Evre IVA	T1-4	N2	M0
Evre IVB	T1-4	N3	M0
	T1-4	N0-3	M1

sunabilen tek tedavi şekli cerrahidir. Kanserin safra kesesi duvarını aşmadığı küçük bir hasta grubu dışında, cerrahi tedavi sonuçları da ne yazık ki tatminkar değildir. Sağ kalım oranları küratif rezeksiyon (R0) elde edilip edilemeyeşine bağlı olarak dramatik farklılıklar göstermektedir. Rezeksiyon uygulanıp uygulanmayacağına kararın genel olarak tümör invazyonunun derecesine (T) ve lenf nodu tutulumuna (N) göre verilmektedir.

Safra kesesi taşı ön tanısıyla opere edilen hastalarda spesimenin histopatolojik incelemesi sonucunda ilk kez safra kesesi kanseri tanısı konulması insidental safra kesesi kanseri olarak tanımlanmaktadır (1). İnsidental kanserler genellikle erken evre (T1) olmakla birlikte, hastalık safra kesesi duvarına sınırlı (T2) kalsa dahi lokal ileri olabilmektedir. Erken evre insidental kanserlerde uygulanacak tedavi şekli hala tartışmalıdır. Bazı yazarlar basit kolesistektomiden sonra uzun sağ kalım oranları vermekte ve basit kolesistektominin yeterli olduğunu belirterek re-operasyon önermemekteyken, bir kısım yazarlar basit kolesistektomiden sonra loko-rejyonel rekürrens bildirmektedir (53-57). Bunun nedeni, özellikle muskuler tabakada tümör invazyonu olan (T1b) bazı olgularda lenf nodu metastazı da (N1) olabilmesi ve bu olguların aslında lokal ileri tümör olarak kabul edilmeleri gerekirken yanlışlıkla erken tümör olarak değerlendirilmeleridir. Safra kesesi kanserinde yayılımın olduğu ilk lenf nodu sistik veya perikoledokal noddur (1).

Sistik lenf nodu basit kolesistektomide spesimen içinde kalmaktayken, perikoledokal lenf nodu çıkarılmamaktadır. Dolayısıyla bazı insidental safra kesesi kanseri olguları, buldukları gerçek evrenin altında değerlendirilmekte ve gereken tedavi uygulanmamış olmaktadır. Bu düşünceden hareketle Orth ve Beger (1) erken insidental safra kesesi kanserlerinde dahi re-operasyon ve genişletilmiş kolesistektomi yapılması gerektiğini savunmakta ve bu yaklaşımın hastalıkta kür elde edebilmek için tek şans olduğunu vurgulamaktadırlar. Shimada (54), Todoroki (58) ve Taçyıldız (59) kendi serilerinde T1 tümörlü hastalarda 5 yıllık sağ kalımı %100 olarak bildirmekteyken, Muratore (60) bu oranı %75 olarak vermektedir. Cubertafond (61) Tis tümörlü hastalarda dahi %93'lük 5 yıllık sağ kalım oranı bildirmektedir. Yıldırım (62) insidental safra kesesi kanserlerinde tümörün invazyon düzeyine bakılmaksızın ikinci ameliyatta radikal kolesistektomi uygulanmasının sağ kalımı uzatacağını ileri sürmektedir. Wakai (63) ise basit kolesistektomi yapılan T1b tümörlü 13 olgu ile radikal rezeksiyon uygulanan 12 olgunun sonuçlarını karşılaştırmış ve birçok T1b safra kesesi kanserinin lokal yolla yayıldığını, tümör invazyonunun muskuler tabakaya sınırlı kaldığı olgularda ek radikal rezeksiyona gerek olmadığını belirtmiştir. Bu bilgiler ışığında, T1 tümörlü olgularda basit kolesistektominin yeterli olup olmadığını yeniden gözden geçirmemiz gerekir. Ancak hem safra kesesi kanseri insidensinin düşük oluşu, hem de tümörün erken aşamada kolayca tanınmayışı çok sayıda olgu içeren prospektif randomize çalışmaların planlanmasını olası kılmamaktadır.

T2 olguların yaklaşık yarısında lenf nodu metastazı (N1) olabileceği gösterildiğinden, bu olgularda re-operasyon gerekliliği yaygın kabul görmektedir (3, 54, 64). Re-operasyonda; karaciğer safra kesesi yatağının, 2 cm karaciğer dokusu içerecek tarzda, non-anatomik "wedge" rezeksiyonu ile hepato-duodenal ligaman ve postero-superior pankreatikoduodenal lenf nodu diseksiyonu (genişletilmiş kolesistektomi) yapılmalıdır (1). Bazı yazarlar yeterli lenf nodu diseksiyonu sağlayabilmek için safra yolunun da eksize edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (3, 54, 64). T2 tümörlü olgularda 3 yıllık sağ kalım oranı basit kolesistektomi yapıldığında %28 iken, genişletilmiş kolesistektomi sonrası %91 olarak bildirilmektedir (56).

Tümörün safra kesesi duvarı ötesine invaze olduğu olgularda (T3, T4) küratif rezeksiyon sağlayabilmek için segment IVb ve Vi içeren hepatektomi, hatta genişletilmiş sağ hepatektomi uygulamak gerektiği ileri sürülmektedir (1,65). Küratif rezeksiyon sonrası 5

yıllık sağ kalım oranı %50 düzeyinde bildirilirken, küratif rezeksiyon uygulanma şansı olmayan olgularda %0.5-1 arasındadır (53,64,66). Küratif rezeksiyonun sürviyi uzattığını gösteren çalışmasında Karademir (67) evre II-IV 21 olgudan küratif rezeksiyon uygulanamayan 13'ünde sürviyi ortalama 3.5 ay, uygulanan 6'sında ise ortalama 18.6 ay olarak bildirmektedir. Safra yolunun tutulduğu olgularda safra yolu rezeksiyonu da eklenmeli, ancak bu durumun kötü prognozunu işaretlediği de akıldan tutulmalıdır. Miyazaki (68) küratif rezeksiyon oranlarını safra yolu invazyonlu olgularda 7/26, invazyonsuz olgularda ise 14/15 olarak bildirmiştir. İlk grupta hem mortalite oranı yüksek (%27) bulunmuş, hem de olguların tamamı ilk 3 yılda kaybedilmiştir. Yüzer (69) küratif amaçlı hepatopankreatoduodenektomiye varan geniş rezeksiyonların sağ kalımı olumlu etkilediğini bildirmektedir. Kondo (70) safra kesesi kanseri tanısıyla opere edilen 116 olgunun 80'ine radikal rezeksiyon uygulandığını, tümörün tamamen çıkarılabilmesi için Evre III ve Evre IV 68 olgudan 40'ına genişletilmiş sağ hepatektomi ve 23'üne pankreatikoduodenektomi yapıldığını bildirmiş ve bu olguların 23'ünde portal ven rezeksiyonunun da gerektiğini belirtmiştir. Bu seride 3 yıllık sürvi Evre III'de %44, Evre IV(M0)'de %24 olarak saptanmış ve bu olgulara radikal rezeksiyon uygulanmasının sürviye olumlu katkısı olduğu vurgulanmıştır. Yine de agresif cerrahinin T3 ve T4 tümörlerdeki yeri hala tartışmalıdır. Bir çok yazar, hepatektomi gibi major rezeksiyonlar uygulanmış olsa dahi serozal tutulumu olan hastaların en fazla 5 yıl yaşayabildiklerini belirtmektedir (54, 56, 66).

Safra kesesi kanseri tanısı kesinleşen olgularda, T'nin belirlenmesi kadar lenf nodlarında tutulum olup olmadığının da intraoperatif olarak gösterilmesi, uygulanacak cerrahi tedavi yönteminin seçiminde önemlidir. Rejyonel lenf nodları ameliyat sırasında "frozen section" ile değerlendirilmelidir. Çöliak, superior mezenterik ve para-aortik lenf nodu tutulumu (N2) R0 rezeksiyona engel oluşturur ve kötü prognoza işaret eder. Bu olgular genellikle 5 yıl içinde kaybedildiğinden cerrahi rezeksiyon endikasyonu yoktur (54). Sadece hepato-duodenal ligamandaki lenf nodlarında (N1) tutulum olan hastalara rezeksiyon uygulanmalıdır. Genel kabullenışten farklı olarak Shimada (54) ana hepatik arter, portal ven (N1+) ve posterior pankreatiko-duodenal (N2) lenf nodu diseksiyonunun T2 tümörü olan olgularda prognozu iyileştirdiğini ileri sürmektedir.

Tartışılan diğer bir konu, laparoskopik kolesistektominin safra kesesi kanserlerinin cerrahi tedavisindeki yeridir (71). Laparoskopik kolesistektomi yapılmış bazı safra kesesi kanseri olgularında, trokar giriş

yerlerinde ve peritonda zaman içinde yaygın metastazlar geliştiği rapor edilmiştir (51, 72-74). Bu gözlemlerden hareketle, preoperatif dönemde safra kesesi tümörü şüphesi bulunan (büyük geniş tabanlı polipler, safra kesesi duvarında düzensiz kalınlaşma gibi) olgulara açık kolesistektomi yapılması önerilmektedir. Z'graggen (75) laparoskopik kolesistektomi yapılan 10925 olgudan 37'sinde, Paolucci (76) ise 117840 olgudan 409'unda safra kesesi kanseri saptandığını ve bu hastaların takiplerinde trokar giriş yerlerinde sırasıyla %14 ve %17 sıklıkla metastaz geliştiğini bildirmişlerdir. Lundberg ve Kristofferson (77) 30 farklı merkezde safra kesesi kanseri tanısıyla açık kolesistektomi yapılan 210 ve laparoskopik kolesistektomi uygulanan 60 olguyu, insizyon ve trokar giriş yeri metastaz oranları yönünden retrospektif olarak karşılaştırmışlar, bu oranı 1. grupta insizyonda %6.5 (12, 2, 10), 2. grupta trokar giriş yerlerinde %15 (9/60) olarak saptamışlardır. Orth ve Beger (1) laparoskopik kolesistektomi sırasında yoğun yapışıklık gibi kanser şüphesi uyandıran bulguların saptanması durumunda açık ameliyata geçilmesinin hastalığın evresini belirlemede yardımcı olacağını ve kanser saptanması durumunda gerekli cerrahi işlemin yapılabilmesine olanak sağlayacağını belirtmektedir.

Ouchi (78) T1 tümörlü olgularda laparoskopik kolesistektominin yeterince güvenilir olduğunu ancak laparoskopik kolesistektomi yapılmış T2 ve T3 tümörlü olgulara re-operasyon ve radikal rezeksiyon uygulanması gerektiğini belirtmektedir. Re-operasyon sırasında trokar giriş yerlerinin eksize edilmesi ve postoperatif RT uygulanması gerektiği de vurgulanmaktadır (79). Diğer taraftan, laparoskopik kolesistektominin beklenmeyen tümör yayılımı riski dışında hastalığın seyri ve prognoz üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı bir çok merkez tarafından rapor edilmiştir (73,80). Yine de safra kesesi kanseri şüphesi olan ya da kanser olduğu bilinen olgularda küratif cerrahi uygulayabilmek için açık kolesistektomi tercih edilmelidir (45). Kubota (50) malign olabileceğinden şüphelenilse bile 18 mm'den küçük safra kesesi polipoid lezyonu olan olgularda, bu küçük lezyonların çoğunun benign karakterde olduğu ya da erken kanseri temsil ettiği düşüncesinden hareketle, sadece kolesistektomi ile tedavi edilebileceklerini, dolayısıyla laparoskopik kolesistektominin bu olgularda güvenle yapılabileceğini ileri sürmektedir. Oysa bir çok cerrah bu görüşe katılmamakta ve bu durumda açık kolesistektomi yapılmasını önermektedir. Tümör evrelemesindeki kesinliği, in situ kanserlerde dahi görülebilen safra ve tümör yayılma riskini belirgin azaltması ve "frozen section" olanağı durumunda gerekli cerrahi prosedürün hemen tamamlanabilme imkanı sunması laparotomi-

yi laparoskopiyeye üstün kılar. Yine de çoğu Tis ve T1 safra kesesi kanserli hastalar, farklı endikasyonlarla laparoskopik olarak ameliyat edilmekte ve tanı ancak postoperatif dönemde konulabilmektedir.

Safra kesesi kanserine yaklaşımda uygulanması gereken bazı noktalar şöyle özetlenebilir:

-Benign bir hastalık preoperatif tanısıyla kolesistektomi uygulanan tüm hastalarda, spesimen hasta uyandırılmadan önce ameliyathanede cerrah tarafından açılarak makroskopik olarak incelenmelidir.

-Şüpheli herhangi bir nodül ya da mukozal anormallik varsa "frozen section" istenmeli, karsinom saptanırsa mutlaka tümörün duvarda invazyon düzeyi araştırılmalıdır. Eğer lezyon sadece mukozada sınırlı ise basit kolesistektomi yeterlidir.

-Tümör safra kesesi duvarına ya da ötesine penetre ve uzak yayılım bulguları yoksa kolesistektomiye ek olarak safra kesesi yatağındaki komşu karaciğer dokusuna "wedge" rezeksiyon uygulanmalı ve rejyonel lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. "Frozen section" ile N düzeyi belirlendikten sonra rezeksiyon cerrahisi uygulanır.

-Rezeksiyonun olası olmadığı olgularda, safra yolu ve mideye palyatif drenaj (by-pass) uygulanıp uygulanmayacağına intraoperatif bulgularla karar verilmelidir.

-Safra kesesi kanserinin cerrahi tedavisinde temel prensip, safra kesesi ile birlikte infiltrate komşu organlar ve rejyonel lenf nodları gibi tümör içeren tüm alanların bir bütün olarak (en bloc rezeksiyon) çıkarılmasıdır.

-Radikal rezeksiyon, geride makroskopik ya da mikroskopik rezidüel tümörün bırakılmadığı, düşük morbidite riski taşıyan, güvenle ve kolaylıkla uygulanabilen ve sağ kalım süresinde belirgin uzama sağlayan bir cerrahi yöntem olmalıdır.

-Palyatif rezeksiyonlarda (sito-redüktif cerrahi) ise sadece tümör içeren organ çıkarılmakta ve geride rezidüel tümör kalmaktadır.

Dünyanın değişik bölgelerindeki farklı merkezler rezeksiyon cerrahisine ait farklı sonuçlar bildirmektedir. ABD'de basit kolesistektomi sonrası ortalama sağ kalım süresi 6 ay, kolesistektomi ve kısmi karaciğer rezeksiyonu sonrası ise 14 ay olarak bildirilmekte, 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %5 ve %13 olarak verilmektedir (81,82). Hastalığın evresi göz önüne alındığında bu oran in situ kanserlerde %88, Evre I'de %60, Evre II'de %24, Evre III'de %9 ve IV. Evre'de sadece %1'dir (4).

Fransa'da yapılan, 724 olgu içeren çok merkezli bir

çalışmada ortalama sağ kalım süresi T1 ve T2 tümörlerde sırasıyla 22 ve 20 ay, T3 ve T4 tümörlerde ise, rezeksiyon cerrahisi uygulanmış olsa da 7 aydan daha kısa olarak saptanmıştır (83). Batının bu sonuçlarına karşın Japonya'dan daha iyi sağ kalım sonuçları bildirilmektedir. Tashiro (84) 2567 olguluk serisinde 5 yıllık sağ kalımı Evre I'de %97, Evre II'de %58, Evre III'de %27 ve Evre IV'de %20 olarak vermektedir. Bu seride dahi radikal rezeksiyonun sadece %21 hastada uygulanabilmiş olması, hastalığın erken evrede yakalanmasının önemini bir kez daha göstermektedir. Yine Japonya'dan Ogura (85) 172 merkeze ait 1686 hastanın sonuçlarını bildirdiği çalışmada, radikal rezeksiyon sonrası 3 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım oranlarını sırasıyla %66 ve %51 olarak vermektedir. Son zamanlarda giderek artan sayıda Japonya kökenli yayınlarda, geniş lenf nodu diseksiyonunun önemi vurgulanmaktadır. N1 ve N2 grubu lenf nodlarının rutin radikal diseksiyonlarda çıkarılması gerektiği belirtilirken, N3 grubu (para-aortik) lenf nodlarında tutulum olmasının radikal rezeksiyonu etkisiz kıldığı belirtilmektedir (86,87). Bu nedenle N3 grubu lenf nodlarına örneklem biyopsisi önerilmektedir.

Radoterapi

Radikal cerrahi tedavi uygulanabilecek olgu sayısının azlığı ve radikal cerrahi sonrasında kür elde edilememiş olgu sayısının göreceli olarak fazla olması, diğer birçok organ kanserlerinde olduğu gibi safra kesesi kanserlerinin tedavisinde de adjuvan tedavi olarak radyoterapinin (RT) kullanılabilirliğini düşündürmüştür. Bazı merkezlerde cerrahi tedavi sonrası RT ve/veya adjuvan radyo-kemoterapi rutin olarak uygulanmaktadır (4,88,89). Postoperatif RT ile desteklenen intraoperatif RT'nin sağ kalım süresini artıracağı ileri sürülmektedir (90). Todoroki (58) agresif rezeksiyon sonrası adjuvan RT uygulanan Evre IV olgularda 5 yıllık sağ kalım oranını %9.1 olarak bildirmektedir. Ancak bu olgular randomize bir çalışma ürünü değildir. Rezeksiyon sınırında veya yakınında lokalize mikroskopik rezidüel tümörü olan olgularda 5-FU ile kemosenstizasyona eşlik eden adjuvan RT uygulanabilir (45). Houry (91) 1970-2000 yılları arasındaki safra kesesi kanseriyle ilgili tüm yayınlara ait sonuçları değerlendirdiği yazısında, RT'nin düşük morbiditeli ve güvenilir bir uygulama olduğunu belirtmiştir. RT'nin palyatif cerrahi işlemlerden sonra sürvi üzerine orta düzeyde etkisi olduğunu, tümörün rezeke edildiği ancak mikroskopik rezidüel tümör dokusu bulunan olgularda ise RT'nin yararlı olduğunu vurgulamış, ancak varsa tümöre, rezidüel tümöre ya da tümör yatağına intraoperatif RT ya da brakiterapi (15 Gy) ve sonrasında postoperatif RT (45-60 Gy) uygulanmasını önermiştir.

Kemoterapi

Fluoro-pyrimidine'ler; 5'-fluorouracil (5-FU), 5'-fluoro-2'-deoxyuridine (FdUR) ve deoxyfluridine (dFdUR) en sık kullanılan sistemik kemoterapi (KT) maddeleridir (92). Mitomycin C (MMC), cisplatin (CDDP) ve anthracycline'ler; adriamycin (ADM) ve epirubicin (EPI) de kullanılan diğer KT ajanlarıdır (92-94). Tek ajan olarak ya da kombinasyon şeklinde kullanılırlar. Pankreas kanserli olguların KT'sinde etkin bir ilaç olduğu kabul edilen ve yeni kullanılmaya başlanan gemcitabine'in, safra kesesi ile ekzokrin pankreasın embriyolojik kökenlerinin ortak oluşu nedeniyle, safra kesesi kanserlerinin KT'sinde de etkili olabileceği düşünülmektedir (95). Ayrıca gemcitabine ile KT uygulanan pankreas kanserli hastaların yaşam kalitelerindeki belirgin iyileşmeyi gösteren gözlemler, bu yeni ajanın safra yolları ve safra kesesi kanserlerinin KT'sinde gelecek vaat ettiğini göstermektedir. Ancak hala etkin bir KT protokolü geliştirilmemiştir ve adjuvan KT genelde önerilmemektedir (45). Sistemik KT'nin yanı sıra selektif kateterizasyonla lokal KT uygulayan merkezler de mevcuttur. Safra kesesini besleyen hepatik arter içine direkt anti-kanser ajan verilmesi, ilacın kanser dokusunda sistemik uygulamaya oranla çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmasını sağlar. 5-FU ve MMC bu amaçla en sık kullanılan maddeler olmakla birlikte, CDDP yalnız başına ya da 5-FU ile kombine olarak da uygulanabilmektedir (92). Yalnızca sayılı olgularda denenmiş olması ve bu konuda elimizde henüz prospektif, randomize bir çalışma sonucu olmaması nedeniyle, hepatik arter infüzyon KT'sinin üstünlüğü net değildir. Özellikle lokal ileri safra kesesi kanseri olgularında perioperatif uygulanması yararlı olabilir. Hasegawa (88) yakın tarihli bir çalışmada preoperatif sistemik ve/veya rejyonel KT ile tedavide belirgin yanıt alınabildiğini ve tümörün evresinde gerileme yapılabileceğini bildirilmektedir. Sonuç olarak, bir çok safra kesesi kanseri olgusunun tanı konulduğunda metastatik olması ve küratif rezeksiyon yapıldığı düşünülen olguların büyük bir kısmında rekürrens gelişmesi, etkin bir sistemik KT'nin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Palyatif Tedavi

Rezeke edilemeyecek tümörü olan olgularda sanlık, cerrahi by-pass'la ya da endoskopik veya radyolojik drenaj yöntemleri ile giderilmeye çalışılır. Sistemik veya rejyonel kemoterapiye, hipotermi tedavisiyle kombine olarak denendiğinde ancak kısıtlı sayıda olguda yanıt alınabilmektedir (1). Yaygın karaciğer metastazı olan olgularda palyasyon sağlamak amacıyla selektif hepatik arter kateterizasyonu ile kemo-embolizasyon denebilir (97). Hepato-

duodenal ligamandaki lenf nodlarının tutulumuyla ekstrahepatik safra yollarına bası sonucu tıkanma sanlığı gelişen olgularda, bu durum perkütan trans-hepatik kolanjiyografi ile gösterildikten sonra, internal ve eksternal biliyer drenaj kateteri yerleştirilerek oluşan sanlık giderilmeye çalışılabilir.

PROGNOZ VE SÜRÜVİ

Histolojik tip, histolojik "grade" ve vasküler invazyon prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (38). Papiller karsinom en iyi prognoza sahip histolojik tümör tipidir. Küçük hücreli karsinomlar ve indifferansiyel karsinomlarda prognoz oldukça kötüdür. Lenfatik ve vasküler invazyon prognozun kötü olacağına işaret eder (38). Histolojik "grade" tedavinin sonucuyla korelasyon göstermektedir.

Safra kesesi kanserlerinin sürvisiyle ilgili ilk geniş serisi 1978'de Piehler ve Crichlow (15) tarafından yayınlanmıştır. Bu seride 5836 olgunun 1 yıllık ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %12 ve %4 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmadan yaklaşık 20 yıl sonra, Donohue (13) ABD Ulusal Kanser kayıtlarından 5800 olguya ait sonuçları irdelemiş, 1990 ve 1995 yılları arasında prognozda hiçbir iyileşme bulgusu olmadığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada sürvinin tümörün evresiyle yakın ilişkisi olduğuna işaret edilmiş, 5 yıllık sağ kalım oranları Evre I'de %60, Evre II'de %39, Evre III'de %15, Evre IV'de ise sadece %1 olarak verilmiştir. Çok az sayıda olgunun geniş rezeksiyondan faydalandığı görülmüş ve ancak bazı olguların sürvisinde artış olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan Cubertafond (83) T3 ve T4 tümörlü 623 olguyu inceleyen çalışmasında, farklı ameliyat yöntemleri arasında sürvi yönünden farklılık olmadığını göstermiş, küratif rezeksiyonlardan sonra bile %40-86 olguda loko-rejyonel rekürrens geliştiğini bildirmiştir.

Sonuç olarak, erken evre tümörlerde sağ kalım oranının yüksek ve sürvinin uzun oluşu, aslında tüm organ kanserlerinde olduğu gibi safra kesesi kanserlerinde de prognozu iyileştirmede başarının öncelikle tanı yöntemlerindeki ilerleme ile sağlanabileceğini göstermektedir. Hastalığın evresine göre uygulanacak cerrahi tedavi şekli farklılık gösterse de görünen o ki, günümüzde safra kesesi kanserlerinin tedavisinde yine de en etkin silahımız şimdilik cerrahi tedavidir. Henüz tatminkar sonuçlar elde edilememekle birlikte, adjuvan KT ve RT ile ilgili ümit vermeden çalışmalar devam etmektedir. Rezeksiyonun olası olmadığı geç evredeki olgularda ise, palyatif işlemler sürvi üzerinde etkili olmasa da hastanın yaşam kalitesini yükselten uygulamalar olarak yerini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Orth K, Beger HG. Gallbladder carcinoma and surgical treatment. *Langenbeck's Arch Surg* 2000; 385: 501-8.
2. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, Henson DE, Albores Saavedra J, Corle D. stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1493-7.
3. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62: 1425-32.
4. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 848-54.
5. Haris HW. Biliary system. In: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, Pass HI, Thompson RW, Editors. *Surgery Basic Science and Clinical Evidence*. New York. Springer-Verlag 2001: 553-84.
6. Baillie J. Tumors of the gallbladder and bile ducts. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 14-21.
7. Moser AJ, Roslyn JJ. Gallbladder and biliary tree. In: Corson JD, Williamson RCN, Editors. *Surgery*. London. Mosby 2001: 3.13.1-26.
8. Meyers WC, Jones RS. Disorders of the biliary system: V. Neoplasms. In: Meyers WC, Jones RS, Editors. *Textbook of Liver and Biliary System*. Philadelphia. J.B. Lippincott Company 1990: 319-50.
9. Ahrendt SA, Pitt HA. Biliary tract. In: Townsend CM Jr, Editor-in-Chief. *Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Section X. Abdomen, 16th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company 2001: 1076-111.
10. Diehl AK. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 1209-14.
11. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 1995; 75: 171-90.
12. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 1-90.
13. Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the gallbladder, 1989-1995. *Cancer* 1998; 83: 2618-28.
14. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27.
15. Piehler JM, Crichlow RW. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147: 929-42.
16. De Stoll M. Rationis medendi in nosocomio practico vindobonensi. Cited in Rolleston HD, McNee JS, Editors. *Disease of the liver, gallbladder, and bile ducts*. 3rd ed. London. Macmillan 1929: 691.
17. Nagorney DM, McPherson GA. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Semin Oncol* 1998; 15: 106-15.
18. Kimura W, Shimada H, Kuroda A, Morioka Y. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile duct in autopsy cases of the aged, with special reference to its relationship to gallstones. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 386-90.
19. Black WC. The morphogenesis of gallbladder carcinoma. In: Fenoglio CM, Wolff M, Editors. *Progress in Surgical Pathology*. New York. Mason 1980: 207-18.
20. Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L. Gallstones and gallbladder carcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 667-73.
21. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983; 250: 2323-6.
22. Callans LS, Morris JB, Rosato EF. Gallbladder cancer. In: Cameron JL (ed), *Current Surgical Therapy* (4th ed.), St. Louis, Mosby 1992: 385-9.
23. Curlev SA, Levin B, Rich TA. Liver and bile duct. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, Editors. *Clinical Oncology*. New York. Churchill Livingstone 1995: 1305-18.
24. Levin B. Gallbladder carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10: 129-30.
25. Su Y, Ahsan H, Neugut AI. The association between biliary tract cancers and cancers of other sites. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2256-62.
26. Chang LY, Wang HP, Wu MS, Huang HT, Wang HH, Lin CC, Lin JT. Anomalous pancreaticobiliary ductal union: an etiologic association of gallbladder cancer and adenomyomatosis. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2016-9.
27. Mori K, Akimoto R, Kanno M, Kamata T, Hirono Y, Matsumura A. Anomalous union of the pancreaticobiliary ductal system without dilation of the common bile duct or tumor: case reports and literature review. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 142-7.
28. Tanaka K, Ikoma A, Hamada N, Nishida S, Kadono J, Taira A. Biliary tract cancer accompanied by anomalous junction of pancreaticobiliary ductal system in adults. *Am J Surg* 1998; 175: 218-20.
29. Sugiyama Y, Kobori H, Hakamada K, Seito D, Sasaki M. Altered bile composition in the gallbladder and common bile duct of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *World J Surg* 2000; 24: 17-20; discussion 21.
30. Hanada K, Tsuchida A, Iwao T, Eguchi N, Sasaki T, Morinaka K, Matsubara K, Kawasaki Y, Yamamoto S, Kajiyama G. Gene mutations of K-ras in gallbladder mucosae and gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1638-42.
31. Obara T, Tanno S, Fujii T. Epithelial cell proliferation and gene mutation in the mucosa of gallbladder with pancreaticobiliary malunion and cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 229-36.
32. Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK. Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 784-7.
33. Khaothiar L, McCowen KC, Blackburn GL. Obesity and its comorbid conditions. *Clin Cornerstone* 1999; 2: 17-31.
34. Scott TE, Carroll M, Cogliano FD, Smith BF, Lamorte WW. A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1619-25.

35. Crawford JM. The liver and the biliary tract. In: Cotran RS, Kumar V, Collins T, Editors. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6th ed. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1999: 899-900.
36. Collier NA, Blumgart LH. Tumours of the gallbladder. In: Blumgart LH, Editor. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*, Vol. 12, 2nd ed. United Kingdom. Churchill Livingstone 1994: 955-65.
37. Japanese Society of Biliary Surgery. *General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of Biliary Tract*, 3rd ed. Tokyo. JBS 1993.
38. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Sobin LH, Yarbrow JW. Gallbladder. In: *AJCC Cancer Staging Handbook*, 5th ed. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins 1995: 97-100.
39. Sumiyoshi K, Nagai E, Chijiwa K, Nakayama F. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991; 15: 315-21.
40. Misra S, Chaturvedi A, Goel MM, Mehrotra R, Sharma ID, Srivastava AN, Misra NC. Overexpression of p53 protein in gallbladder carcinoma in North India. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 164-7.
41. Roa I, Villaseca M, Araya JC, Roa J, de Aretxabala X, Fuentealba P, Melo A. DNA ploidy pattern and tumor suppressor gene p53 expression in gallbladder carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 547-50.
42. Yamaguchi A, Zhang M, Goi T, Fujita T, Niimoto S, Katayama K, Hirose K. Expression of variant CD44 containing variant exon v8-10 in gallbladder cancer. *Oncol Rep* 2000; 7: 541-4.
43. Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Yago A. Diagnosis of the depth of invasion of gallbladder carcinoma by EUS. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 659-63.
44. Krishnani N, Shukla S, Jain M, Pandey R, Gupta RK. Fine needle aspiration cytology in xanthogranulomatous cholecystitis, gallbladder adenocarcinoma and coexistent lesions. *Acta Cytol* 2000; 44: 508-14.
45. Donohue JH. Present status of the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 530-4.
46. Maeyama R, Yamaguchi K, Noshiro H, Takashima M, Chijiwa K, Tanaka M. A large inflammatory polyp of the gallbladder masquerading as gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol* 1998; 33: 770-4.
47. Koga A, Watanabe K, Fukuyama T, Takiguchi S, Nakayama F. Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder. *Arch Surg* 1988; 123: 26-9.
48. Tsuchiya Y. Early carcinoma of the gallbladder: macroscopic features and US findings. *Radiology* 1991; 179: 171-5.
49. Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 227-9.
50. Kubota K, Bandai Y, Noie T, Ishizaki Y, Teruya M, Makuuchi M. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995; 117: 481-7.
51. Sugiyama M, Xie XY, Atomi Y, Saito M. Differential diagnosis of small polypoid lesions of the gallbladder: the value of endoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999; 229: 498-504.
52. Furukawa H, Kosuge T, Shimada K, Yamamoto J, Kanai Y, Mukai K, Iwata R, Ushio K. Small polypoid lesions of the gallbladder: differential diagnosis and surgical indications by helical computed tomography. *Arch Surg* 1998; 133: 735-9.
53. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996; 24: 639-46.
54. Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 892-9.
55. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215: 326-31.
56. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K, Tanaka M. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 200-4.
57. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, Mikuni J, Endo K. Diagnostic capability and rational resectional surgery for early gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1557-60.
58. Todoroki T, Kawamoto T, Takahashi H, Takada Y, Koike N, Otsuka M, Fukao K. Treatment of gallbladder cancer by radical resection. *Br J Surg* 1999; 86: 622-7.
59. Taçyıldız İH, Aban N, Boylu Ş, Bozdağ AD, Keleş C. Safra kesesi kanseri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996; 12: 217-23.
60. Muratore A, Polastri R, Bouzari H, Vergara V, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: a worthwhile operation? *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 160-3.
61. Cubertafond P, Mathonnet M, Gainant A, Launois G. Hepatogastroenterology Survey. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1567-71.
62. Yıldırım E, Keleş S, Berberoğlu U. Safra kesesi kanserinde radikal kolesistektominin yeri. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1996; 12: 421-7.
63. Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanebe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001; 88: 675-8.
64. Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, Yoshida K. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120: 816-21.

65. Paquet KJ. Appraisal of surgical resection of gallbladder carcinoma with special reference to hepatic resection. *J Hep Bil Pancr Surg* 1998; 5: 200-6.
66. Chijiwa K, Yamaguchi K, Tanaka M. Clinicopathological differences between long-term and short-term postoperative survivors with advanced gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 98-102.
67. Karademir S, Astarcioglu H, Ünek T, Sökmen S, Çoker A, Astarcioglu İ. Safra kesesi kanserinde değişen cerrahi yaklaşım ve sonuçları. *Klin Deney Cerrah* 1999; 7: 147-52.
68. Miyazaki M, Itoh H, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Gohchi E, Nakajima N, Suwa T. Radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1996; 83: 478-81.
69. Yüzer Y, Akgün E, Kılıç M, Özütemiz Ö, Yılmaz F. İleri evre safra kesesi kanserlerinde karaciğer rezeksiyonu ile birlikte pankreatikoduodenektomi (hepatopankreatoduodenektomi). *Klin Deney Cerrah* 1999; 7: 27-31.
70. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Extensive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 2002; 89: 179-84.
71. Shirai Y, Ohtani T, Hatakeyama K. Tumor dissemination during laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma. *Surg Endosc* 1997; 11: 1224-5.
72. Fong Y, Brennan MF, Turnbull A, Colt DG, Blumgart LH. Gallbladder cancer discovered during laparoscopic surgery. Potential for iatrogenic tumor dissemination. *Arch Surg* 1993; 128: 1054-6.
73. Suzuki K, Kimura T, Ogawa H. Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer? *Surgery* 1998; 123: 311-4.
74. Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Morii Y, Ishio T, Bandoh T, Kitano S. Laparoscopic cholecystectomy in the treatment of patients with gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 158-63.
75. Z'graggen K, Birrer S, Maurer CA, Wehrli H, Klaiber C, Baer HU. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery* 1998; 124: 831-8.
76. Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg* 1999; 23: 989-95; discussion 996-7.
77. Lundberg O, Kristofferson A. Open versus laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 525-9.
78. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 256-60.
79. Kapoor VK, Benjamin IS. Resectional surgery for gallbladder cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 145-6.
80. Sarli L, Contini S, Sansebastiano G, Gobbi S, Costi R, Roncoroni L. Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer? *Arch Surg* 2000; 135: 1340-4.
81. Wanebo HJ, Vezeridis MP. Carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol Suppl* 1993; 3: 134-9.
82. Gagner M, Rossi RL. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in North America. *World J Surg* 1991; 15: 344-7.
83. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994; 219: 275-80.
84. Tashiro S, Konno T, Mochinaga M, Nakakuma K, Murata E, Yokoyama I. Treatment of carcinoma of the gallbladder in Japan. *Jpn J Surg* 1982; 12: 98-104.
85. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991; 15: 337-43.
86. Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 892-9.
87. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418-22.
88. Singh B, Kapoor VK, Sikora SS, Kalawat JC, Das BK, Kaushik SP. Malignant gastroparesis and outlet obstruction in carcinoma gallbladder. *Trop Gastroenterol* 1998; 19: 37-9.
89. Buse PM, Cady B, Bothe A Jr, Jenkins R, McDermott WV, Steele G Jr, Stone MD. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991; 15: 352-6.
90. Todoroki T, Iwasaki Y, Orii K, Otsuka M, Ohara K, Kawamoto T, Nakamura K. Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1991; 15: 357-66.
91. Houry S, Barrier A, Huguier M. Irradiation therapy for gallbladder carcinoma: recent advances. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 518-24.
92. Todoroki T. Chemotherapy for gallbladder carcinoma-a surgeon's perspective. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 948-55.
93. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965-9.
94. Makela JT, Kairaluoma MI. Superselective intra-arterial chemotherapy with mitomycin for gallbladder cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 912-5.
95. Castro MP. Efficacy of gemcitabine in the treatment of patients with gallbladder carcinoma: a case report. *Cancer* 1998; 82: 639-41.
96. Hasegawa H, Ueo H, Nanbara S, Tsuji K, Mori M, Akiyoshi T. An effective pre-operative chemoimmunotherapy regimen against advanced gallbladder carcinoma: a case report. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1639-42.
97. Gençosmanoğlu R, Şad O, Kır G, İnceoğlu R. Safra kesesi kanseri: iki olgu. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 2000; 22: 164-70.