

Kolanjiokarsinomlar

Gülseren SEVEN, Selim KARAYALÇIN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Kolanjiokarsinomlar intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden kaynaklanan kanserlerdir. Çoğu prezente olduğunda lokal olarak ilerlemiş lezyonlardır. Son yıllarda kolanjiokarsinom terimi intrahepatik, perihiler ya da distal ekstrahepatik safra kanallarının kanserlerini tanımlamada kullanılmaktadır. Bu tanımlamada safra kesesi ve ampulla vateri kanserleri yer almamaktadır.

ANATOMİ VE TÜMÖR SINIFLAMASI

Farklı klinik prezentasyon ve tedavi yöntemlerinden dolayı kolanjiokarsinomlar lokalizasyonlarına göre 3 farklı grupta incelenir (Resim 1).

İntrahepatik Kolanjiokarsinom

Küçük intrahepatik kanallardan (periferik kolanjiokarsinom) ya da sol ve sağ hepatic kanalların birleşme yerinin hemen proksimalindeki büyük intrahepatik kanallardan kaynaklanır. İntrahepatik kolanjiokarsinomlar tüm kolanjiokarsinomların çok az kısmından sorumludur. Primer karaciğer tümörleri gibi tedavi edilir.

Perihiler Kolanjiokarsinom

Tüm kolanjiokarsinomların %60-80'inden sorumludur. Ortak hepatic kanal bifurkasyonunu tutan tümörler intrahepatik ya da ekstrahepatik olup olmadığına bakılmaksızın Klatskin tümörleri olarak adlandırılır. Hepatic kanalların tutulum paternine göre sınıflandırılır (Bismuth-Corlette sınıflaması- Resim 2) (1).

Bismuth-Corlette sınıflaması

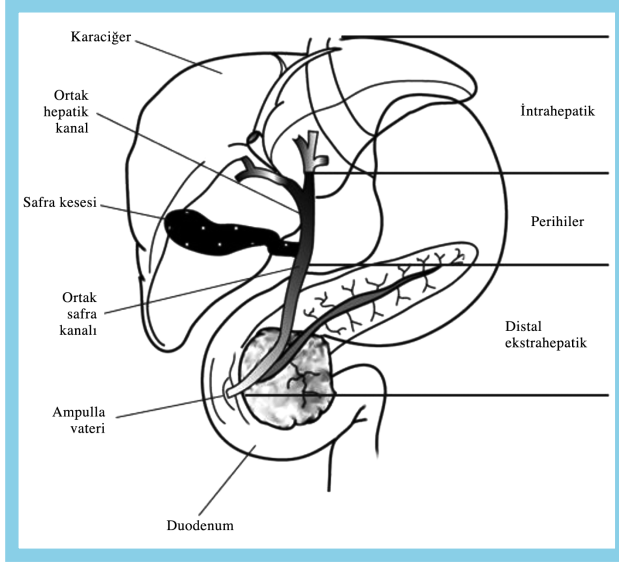
- **Tip 1:** Sağ ve sol hepatic kanalların birleşim yerinin altındaki tümörler
- **Tip 2:** Sağ ve sol hepatic kanalların birleşim yerindeki tümörler
- **Tip 3:** Ortak safra kanalını ve sağ ya da sol hepatic kanalı tıkayan tümörler (sırayla 3a ve 3b)
- **Tip 4:** Multisentrik ya da bileşkeki ve sağ ve sol hepatic kanalların herikisini de tutan tümörler

Distal Ekstrahepatik Kolanjiokarsinom

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

EPİDEMİYOLOJİ

Kolanjiokarsinomlar tüm gastrointestinal malignitelerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar. İnsidansı ABD'de 1-2/100000'dir. Kolanjiokarsinom insidansı yaşla artar. Hastalar tipik olarak 50-70 yaşlarındadır. Primer sklerozan kolanjit (PSK) ve kolesistolik kisti olanlar 2 dekat daha erken prezente olur. PSK'nın erkeklerde daha yüksek insidansından ötürü hafif bir erkek hakimiyeti vardır. Geçmişte intrahepatik kolanjiokarsinomlar primer karaciğer kanserleri, ekstrahepatik kolanjiokarsinomlar safra kesesi kanserleri içinde sınıflandırıldığından insidansla ilgili verileri yorumlamak zordur. Yeni tanı alan primer karaciğer kanserlerinin %15'inin intrahepatik kolanjiokarsinom, yeni tanı alan ekstrahepatik safra kanal kanserlerinin de üçte



Resim 1. Safra kanalı kanserlerinin sınıflaması

birinin ekstrahepatik kolanjiokarsinom olabileceği ileri sürülmektedir. Bilinmeyen nedenlerle son yirmi yılda intrahepatik kolanjiokarsinom insidansında artış, ekstrahepatik kolanjiokarsinom insidansında azalma görülmüştür. Artışın muhtemel nedenlerinden biri yeni tanı metodlarının gelişmesi olarak ileri sürülmüş ancak intrahepatik kolanjiokarsinom insidansındaki artış erken evre ve daha küçük lezyonların oranında artış ile ilişkili bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda siroz, alkolik karaciğer hastalığı, hepatit C virüs enfeksiyonunda artışla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Ekstrahepatik kolanjiokarsinom insidansında azalma nedeni de açıklanamamıştır.

MOLEKÜLER PATOGENEZ

Hem onkogenler (K-ras, c-myc, c-neu, c-erb-2, c-met) hem de supresör genleri (p53, SMAD4) içeren moleküler defektler safra kanal tümörlerinde tanımlanmıştır. Tümörlerin %37-80'inde P53 over ekspresyonu, %21-100'ünde K-ras anormal ekspresyonu saptanmıştır. Bu genetik değişiklikler daha agresif tümör fenotipi ile ilişkilidir. Safra örneklerinde bu mutasyonların saptanması kolanjiokarsinom tanısında sitopatoloji sensitivitesini güçlendirebilir. Ancak genetik değişikliklerin kolanjiokarsinogenez etkisi belirsizdir. PSK zemininde kolanjiokarsinom başlangıcı ve progresyonuna katkıda bulunan p16INK4a promoter nokta mutasyonu ileri sürülmektedir.

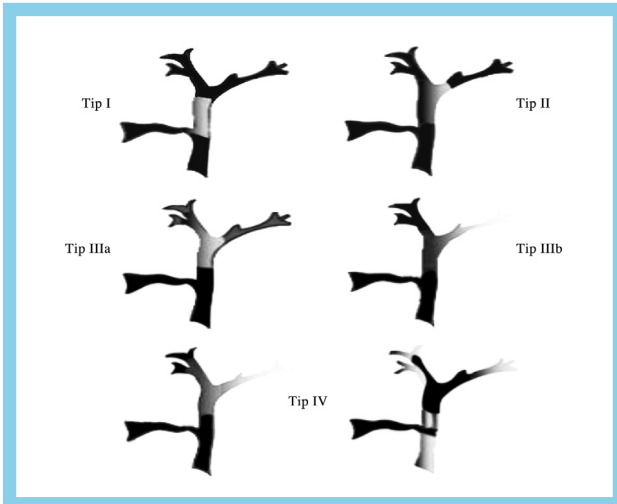
Risk Faktörleri

Spesifik risk faktörleri hastaların çoğunda gösterilemese de bir grup risk faktörü tanımlanmıştır. Başlıca risk faktörleri PSK ve koledok kistleridir.

- 1. PSK:** Kolanjiokarsinomların %30'u ülseratif kolit olsun ya da olmasın PSK'lı hastalarda tanı alır. PSK'lı hastalarda yıllık kolanjiokarsinom insidansı %0.6-1.5'dir (2). Otopsi serilerinde risk %30'dan daha yüksektir. Bu hastalarda 30-50 yaşlarında gelişir ancak safra ağacının diffüz anormalliğinden dolayı tanı koymak daha zordur. Olguların 1/3'den fazlası PSK tanısının ilk iki yılında tanı alır ve risk inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) süresinden bağımsızdır. PSK'lı hastalarda kolanjiokarsinom gelişme nedeni anlaşılamamıştır. Sigara, alkol, genetik polimorfizm risk faktörleri olarak ileri sürülmüştür. Kolanjiokarsinom gelişimi durumunda sarılık, kilo kaybı, abdominal rahatsızlık ve klinik durumda hızlı bozulma görülür. Sirozlu hastalarda 6 aylık, siroz olmayanlarda yıllık intervallerle fizik muayene, TUSG (transabdominal ultrasonografi) ve CA 19-9 takibi önerilmektedir. Siroz yokluğunda risk azalmaz. Başlangıç ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography)'de sellüler atipisi olanlarda yıllık ya da 6 aylık intervallerle CA 19-9, TUSG, sitoloji ya da biyopsi ile ERCP takibi önerilmektedir. PSK'lı hastalarda kolanjiokarsinom şüphesi olmayanlarda taramada tümör markörleri (CA 19-9, CEA, CA 50, CA 242) faydalı bulunmamıştır (3). 208 hastalık bir çalışmada 129 U/ml CA 19-9 seviyesi %78 sensitivite, %98 spesifite, %56 pozitif prediktif değer (PPD), %99 negatif prediktif değer (NPD)'e sahip bulunmuştur (4).
- 2. Fibrokistik hastalık:** Caroli sendromu, konjenital hepatik fibrozis ve koledok kistleri gibi konjenital anomalilerde malign değişim riski yaklaşık %15'dir. Ortalama tanı yaşı 34'tür. Koledok kistleri safra kanallarının multibl kistik dilatasyonu, Caroli hastalığı ise intrahepatik safra kanallarının multibl kistik dilatasyonu ile karakterize koledok kist varyantıdır. Tedavi edilmemiş kistli hastalarda kolanjiokarsinom insidansı %28'dir. Karsinogenez mekanizması tam bilinmese de safra stazı, pankreas sıvısının reflüsünden kaynaklanan kronik inflamasyon ya da safra tuz taşıyıcı proteinlerde anormallikle ilişkilidir.
- 3. Parazitik enfestasyonlar:** Clonorchis ve opisthorchis gibi parazitik enfestasyonlar intrahepatik kolanjiokarsinom ile ilişkilidir. Proksimal safra ağacında kronik inflamasyon ve bunun sonucunda epitelde malign transformasyon meydana gelir.
- 4. Kolelithiazis ve hepatolithiazis:** Kolelithiazis ile safra kesesi kanseri arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen

kolanjiokarsinom ile daha azdır. Kronik intrahepatik taş hastalığı (hepatolithiazis) ile kolanjiokarsinom arasında açık ve güçlü bir ilişki vardır. Özellikle Güneydoğu Asya'nın bazı bölgelerinde endemiktir. 40 yaş üstü, uzun süreli hepatolithiazis hikayesi olanlarda kilo kaybı, serum alkalın fosfataz düzeyinde artış, serum CEA 4,4 ng/ml üzerinde olanlarda düşünülmelidir.

- 5. Toksik maruziyeti:** Thorotrast maruziyetinden 30-35 yıl sonra kolanjiokarsinom gelişimi bildirilmektedir. Alkol ve sigara ile ilgili veriler çelişkilidir.
- 6. Lynch sendromu II ve biliyer papillomatozis:** Biliyer papillomatozis safra kanallarında multibl adenomatöz polipler, tekrarlayan karın ağrısı, sarılık ve akut kolanjit ile karakterizedir.
- 7. Kronik karaciğer hastalığı:** Etiyolojiden bağımsız karaciğer sirozu, HBV ve HCV intrahepatik kolanjiokarsinom için risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. HCV'nin rolü belirsizdir, HBV'nin rolü daha az zorlayıcıdır. HCV'ye bağlı gelişen sirozda kolanjiokarsinom gelişme riski vaka kontrollü prospektif bir çalışmada 10 yılda %3,5 olarak saptanmıştır.
- 8. Non viral kronik karaciğer hastalığı:** İntrahepatik kolanjiokarsinom ile ilişkili gözükmektedir.
- 9. Diyabetes Mellitus (DM):** Vaka kontrollü çalışmalarda normal popülasyondan 2 kat daha yüksek saptanmış. İntrahepatik kolanjiokarsinom için risk faktörünün DM'nin



Resim 2. Perihiler kolanjiokarsinomların Bismuth-Corlette sınıflaması. Açık ve koyu gri alanlar tümörü, siyah alanlar normal safra kanallarını gösteriyor

kendisiyle mi yoksa ilişkili olduğu obesite ve hiperlipide mi gibi komplikasyonlar olup olmadığı belli değildir.

10. Obesite: Vaka kontrollü çalışmalarda ekstrahepatik kolanjiokarsinom ile ilişkili bulunmuştur.

11. HIV enfeksiyonu: İntrahepatik kolanjiokarsinom için bağımsız risk faktörüdür.

HİSTOLOJİ VE İMMUNOHİSTOKİMYA

Kolanjiokarsinomlar anatomik lokalizasyonlarına göre sınıflandırılır. %75'i safra kanalının proksimal üçte birlik kısmında, bunların üçte ikisi de ortak safra kanalının bifurkasyonunu (Klatskin tümör) tutar. İntrahepatik non-perihiler tümörler (periferik kolanjiokarsinom) kolanjiokarsinomun %10'dan azından sorumludur. Tümörlerin %7'si tanı esnasında multisentriktir.

Patoloji

Kolanjiokarsinomların %90'dan fazlası adenokarsinom, kanalların da çoğu squamöz hücreli karsinomdur. Orta ve kötü diferansiye olarak da derecelendirilir. Adenokarsinomlar ayrıca nodüler, sklerozan ve papiller olmak üzere üç tipe ayrılır.

1. Sklerozan: Yoğun desmoplastik reaksiyon ile karakterizedir. Yoğun fibrozis biyopsi ve sitoloji ile preoperatif tanıyı zorlaştırır. Safra kanal duvarını erken dönemde invaze etmeye eğilimlidir ve sonuç olarak düşük rezektabilite ve kür oranları ile ilişkilidir. İntraduktal yayılım kolanjiografide PSK'yı taklit edebilir. Ne yazık ki kolanjiokarsinomların çoğu bu tiptir. Bir çalışmada 194 perihiler tümörün % 94'ü, 80 distal tümörün 79'u ve 9 intrahepatik kolanjiokarsinomun tümü sklerotik adenokarsinom olarak saptanmıştır (5).

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

3. Papiller: Kolanjiokarsinomun en nadir formudur. Hastalığın seyrinde erken dönemde safra tıkanıklığına neden olan ortak safra kanalında hacimli kütleler olarak presente olur. Bu nedenle rezektabilite ve kür oranları en yüksektir.

Her üç tipin ortak özellikleri yavaş büyüme, yüksek oranda lokal invazyon, müsin üretimi ve sınırlara yayılımdır. Uzak metastazlar ise seyrekdir. İntrahepatik kolanjiokarsinomların çoğu desmoplastik reaksiyonlu adenokarsinomdur. Büyük intrahepatik safra kanallarında papiller büyüme ve periduktal

infiltrasyon tipikken küçük kanallardan kaynaklanan tümörler hepatosellüler karsinom benzeri bir görünüme sahiptir. İnvaziv kanserlere ek olarak hepatolithiazis gibi kronik safra hastalık zemininde gelişen intrahepatik kolanjiokarsinom safra epitelyal displazi ve karsinoma insutu gibi prekanseröz lezyonlarla karakterizedir.

İmmünohistokimya

Normal ya da malign safra epitel tarafından farklı olarak eksprese edilen protein olmadığından patognomonik histokimyasal test yoktur. Ancak sitokeratin, CEA ve müsin ile immünohistokimyasal boyama tanıyı desteklemek için kullanılabilir. Özellikle sitokeratin-2 pozitifliği safra kanal orijini ile ilişkilidir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

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

Laboratuvar bulguları total (sıklıkla 10 mg/dl üstünde) ve direkt bilirubin, alkalın fosfataz (genellikle 2-5 kat artar), 5' nükleotidaz ve gama-glutamilttransferaz düzeylerinde artış gibi safra tıkanıklığını destekleyen bulgulardır. Transaminazlar başlangıçta normaldir ancak safra tıkanıklığı devam ettikçe transaminaz artışı ve protrombin zamanında uzama gibi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hasarla ilişkili bir paterne yol açar.

Tüm olguların %10'undan azını oluşturan intrahepatik safra kanallarını tutan kolanjiokarsinom farklı şekilde prezente olabilir. Sarılık daha az görülür, müphem bir sağ üst kadran ağrısı, kilo kaybı, serum alkalın fosfataz seviyelerinde artış ve normal ya da hafifçe yükselmiş bilirubin seviyeleri görülür.

TANI

Kolestaz, karın ağrısı ve kilo kaybı triadı hepatobilyer ya da pankreas malignitesini düşündürür. Ayırıcı tanıda koledok ta-

şı, benign özellikle postoperatif safra kanal striktürleri, sklerozan kolanjit, kronik pankreatit ya da pankreas kanserinin ortak safra kanalına basısı düşünülmelidir. Safra kanal malignitesi için anlamlı semptom ve kolanjiogram bulgusu olan hastaların üçte biri benign fibrozan hastalık ya da safra kanallarını tıkayan başka bir metastatik maligniteye sahiptir. Karaciğer biyokimyasal testlerinin bahsedilen durumların ayırıcı tanısında yeri çok azdır. Çünkü hepsi sarılık ve alkalın fosfatazda artışla ilişkilidir. Kolanjiokarsinomu düşündüren yararlı bir bulgu sarılığın intermittant olmasıdır.

TÜMÖR MARKIRLARI

Kolanjiokarsinomlu hastaların serum ve safrasında bazı tümör markırlarının saptanması kolanjiokarsinom tanısında spesifik olmadığı halde tanısız değeri olabilir. Bu alandaki çalışmaların çoğu PSK'lı hastalarda kolanjiokarsinomun saptanmasına yönelik yapılmıştır. Bu hastalarda kolanjiokarsinom insidansı artmıştır ve radyolojik olarak tanıyı koymak zordur.

CEA (Karsinoembriyonik antijen)

Kolanjiokarsinom tanısında yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. 44'ü kolanjiokarsinomlu 333 primer sklerozan kolanjitli hastanın incelendiği bir seride 5.2 ng/ml üzerindeki serum CEA seviyesi %68 sensitiv (%95 CI %48-84) ve %82 spesifik (%95 CI %74-85) bulunmuştur (6). Safra CEA seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise CEA seviyeleri kolanjiokarsinomda benign safra striktürlerine göre 5 kat daha yüksek bulunmuştur. Primer sklerozan kolanjit ve koledok kisti olan hastalarda ise CEA değerlerinin bu iki grup arasında yer aldığı gösterilmiştir.

CA 19-9 (Kanser Antijen 19-9)

180 U/ml seviyesi %67 sensitivite ve %98 spesifiteye sahip bulunmuştur (6). 14'ü kolanjiokarsinomlu toplam 218 primer sklerozan kolanjitli hastayı içeren bir çalışmada 129 u/ml serum CA 19-9 seviyesi kolanjiokarsinom tanısında %79 sensitiv, %99 spesifik ve %57 PPD (16), 63.2 u/ml seviyesi %90 sensitiv, %98 spesifik ve % 42.3 PPD sahip bulunmuştur (4). Primer sklerozan kolanjit olmayan 103 hastalık bir seride kolanjiokarsinom tanısında 100 u/ml'lik serum CA 19-9 seviyesinin sensitivitesi %53 ve gerçek negatif oranlar malign olmayan karaciğer hastalığı (n=41) için %76, benign safra kanal striktürleri için (n=26) %92'dir (7). Unrezektabl kolanjiokarsinom hastalar rezektabl kolanjiokarsinom ile karşılaştırıldığında önemli oranda daha büyük ortalama konsantrasyona sa-

hip bulunmuştur. Benign ve malign safra safra kanal hastalığını en iyi ayırdeden optimal cutoff değeri kolanjit (ateş, lökositöz ve sağ üst kadranda ağrısı) ve kolestaz (serum bilirubin >3 mg/dl) varlığından etkilenir. Kolanjit ve kolestazı olmayan hastalarda CA 19-9 >37 U/ml cutoff değeri malignite için %73 sensitivite ve %63 spesifiteye sahip bulunmuştur (8). Oysa her iki durumdan birinin varlığında aynı cutoff değerini kullanımı ile spesifite %42'ye gerilemektedir. Böylece akut kolanjitli hastalarda serum CA 19-9 konsantrasyonları iyileşmeden sonra tekrar değerlendirilmelidir. Şu an PSK'lı hastalarda kolanjiokarsinom tanısından 400 U/ml'nin üzerindeki CA 19-9 değerlerinde şüphe edilmektedir. Serum CA 19-9 seviyeleri ayrıca rekürren hastalığın saptanmasında ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde faydalı olabilir.

Kombine CEA ve CA 19-9

CA 19-9 ve CEA kombine index (CA 19-9 + (CEA x 40)) kullanımını radyografik olarak okult hastalıklı 11 hastanın 6'sını içeren, kolanjiokarsinomlu 15 hastanın 10'unu doğru olarak saptamış, yalancı pozitiflik görülmemiştir (9). Bununla beraber PSK'lı 72 hastalık daha yeni bir çalışmada kolanjiokarsinom saptanmasında sadece CA 19-9 kullanımının (cutoff değeri \geq 37 U/ml), sensitivitesi %63, kombine CA 19-9/CEA index kullanımının sensitivitesi sadece %33 bulunmuştur (10). PSK'lı hastalara odaklanan ve yukarıda bahsedilen seride 45 hastaya (8'inde kolanjiokarsinom mevcut) her iki test yapılmış. 5.2 ng/ml üzerindeki CEA ve 180 U/ml üzerindeki CA 19-9 cutoff değerlerinin sensitivitesi %100 (%95 CI %65-100) ve spesifitesi %78 (%95 CI %63-90) bulunmuştur.

Biliyer insülin benzeri büyüme faktörü (İGF)

Kolanjiokarsinom hücreleri tanıda potansiyel olarak faydalı İGF-1 sekrete ederler. Bir çalışmada İGF safra seviyelerinin kolanjiokarsinomu pankreas kanseri ya da benign safra anormalliklerden ayırmada doğruluğu yüksek oranda saptanmıştır (11). Ancak bu bulguların onaylanması için ek çalışmalar gerekmektedir.

RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Radyografik çalışmalar sarılığın nedeninin saptanmasında (safra kanal striktürlerinin malign ya da benign olup olmadığı), kolanjiokarsinom şüpheli hastalarda tedavi planlanmasında temeldir. PSK'lı hastalarda kütle lezyonları görüntüleme saptanır ve hastalarda sıklıkla belirgin intrahepatik dilatasyon gelişmez. Yüksek bir şüphe indeksi ve multidisipli-

ner araştırma prosedürleri gereklidir. Sarılıklı hastaların pek çoğunda safra kanal dilatasyonunu doğrulamak, obstruksiyon yerini lokalize etmek ve safra taşlarını dışlamak için başlangıçta TUSG yapılır. Ardışık değerlendirme sıklığı distal lezyonlarla karşılaştırıldığında hiler lezyonlarda farklıdır. Hiler lezyonlar için (normal çaplı ekstrahepatik kanallı intrahepatik duktal dilatasyon) ERCP gibi invaziv kolanjiografi kullanımı azalırken MRCP (magnetic retrograde cholangiopancreatography) görüntüleme seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır.

TUSG

10 yıldan uzun süren bir çalışmada obstruktif sarılıkla prezente olan 429 hastanın %89'unda duktal obstruksiyon gösterilmiş, obstruksiyon yerini lokalize etmede sensitivitesi %94 saptanmıştır (12). İntrahepatik kolanjiokarsinom TUSG'de kütle lezyonu olarak görülür. Perihiler ve ekstrahepatik kanserler özellikle küçük olduklarında saptanmayabilir, fakat obstruktif karaciğer segmentleri boyunca duktal dilatasyon gibi indirekt bulgular varsa tanıya işaret eder. Taş yokluğunda duktal dilatasyon (normal erişkinlerde >6 mm) obstruktif bir lezyona işaret eder. Proksimal lezyonlar sadece intrahepatik kanallarda dilatasyona yol açarken distaldeki lezyonlar hem intra hem de ekstrahepatik kanallarda dilatasyona yol açar.

Spesifik TUSG bulguları kolanjiokarsinom tipleri ile ilişkilidir

- Klatskin tümörleri; sıklıkla segmental dilatasyon ve sağ ve sol kanalların birleşmemesi
- Papiller tümörler; polipoid intraluminal kütleler
- Nodüler kolanjiokarsinomlar; mural kalınlaşma ile ilişkili ayrık düzgün sınırlı kütleler olarak görünür

Safra kanalları PSK ve sirozlu kolanjiokarsinomlu hastalarda dilate görülmeyebilir. Bir raporda TUSG hepatic veni tutan 16 hastanın 13'ünü saptamış (%81 sensitivite, %97 spesifite, %87 PPD). Kolanjiokarsinomlu 41 hastalık ikinci bir seride (portal ven trombozunun cerrahide gösterildiği) TUSG 38'ini preoperatif olarak saptamış (%93 sensitivite, %99 spesifite, %97 PPD ve %98 NPD). Bu sonuçlar komputere tomografi arteriyel portografi anjiyografide (CTAP) bulunanlarla karşılaştırılmış (CTAP sensitivitesi % 90).

Kompüterize tomografi (CT)

Safra malignitesi şüphesi olan hastalarda sık kullanılır. İntrahepatik tümörler, safra obstruksiyon seviyesi ve karaciğer at-

rofinin saptanmasında faydalıdır. İntrahepatik duktal dilatasyonun yeri sıklıkla obstruktif lezyonların lokalizasyonunu destekler:

- Kontrakte safra kesesi ile birlikte her iki hepatik lobda duktal dilatasyon ya da sağ ve sol hepatik duktusların duvar kalınlığı olsun olmasın birleşememe görüntüsü Klatskin tümörünü düşündürür. İntra ve ekstrahepatik kanal dilatasyonu olmaksızın dilate bir kese sistik kanal taşlarını ya da tümörünü destekler. Dilate intra ve ekstrahepatik safra kanallı distandü safra kesesi ortak safra kanalı, ampulla wateri ya da pankreas kanseri için daha tipiktir.
- Hipertrofik kontrateral bir lob birleşme yerinde atrofik hepatik lob içinde kanalların dilatasyonu (atrofi-hipertrofi kompleksi) portal ven invazyonunu destekler.

Helikal ya da dinamik CT malign intrahepatik safra kanal striktürlerinden benignlerin ayırımında temel bir yoldur (13). Bir çalışmada 24 hastadan alınan 25 biyopsi örneğinde histolojik inceleme ile kolanjiokarsinom tanısı konmuş, operasyon öncesi 4'ü nonhelikal, 21'i helikal yapılarak hepsinde portal venöz fazda bütün tümörler global hipodens ve %70'i de geç dönemde hiperatenü izlenmiştir.

Multifazik CT'nin bile intraduktal tümörün yayılımının büyüklüğü ve rezektabilitesinin belirlemede yeteneği kısıtlıdır. Histolojik olarak kanıtlanmış hiler kolanjiokarsinomlu ve hepsi multifazik CT (arteriyel ve portal faz) alan 29 hastalık bir raporda, rezektabilite sadece %60 hastada doğru olarak gösterildi. Bunlara rağmen, dinamik CT rezektabilite konusunda MR'dan daha fazla bilgi sağlayabilir. İntrahepatik kolanjiokarsinom'lu 20 hastanın CT ve MR görüntüleri karşılaştırılmış, tümör artışının büyüklüğü her iki yöntemde benzer ve safra duktal dilatasyon her bir metotta %65 saptanmıştır. Bununla beraber tümörün damarlar ve çevre dokularla ilişkisi MR'a zıt olarak CT'de daha kolay değerlendirmiştir. CT N2 nodal hastalık için kısıtlı spesifiteye sahiptir. Öte yandan abdominal LAP PSK'da yaygındır ve preoperatif CT'de saptanması malign tutulumu göstermek için gerekli değildir.

MRCP

İntra ve ekstrahepatik safra kanallarının ve pankreas kanalının preoperatif değerlendirilmesinde mükemmeldir. CT üzerinde de avantajlara sahiptir. Karaciğer parankimi ve intrahepatik lezyonların görüntülenmesi yanı sıra bir striktürün proksimalindeki ve distalindeki safra kanallarının ve vaskü-

ler yapıların değerlendirilmesine müsaade eden üç boyutlu görüntü sağlar (14). Kolanjiokarsinom T1 ağırlıklı imajlarda hipotens, T2 ağırlıklı imajlarda hipertens bir lezyon olarak gözükür. T2 ağırlıklı görüntüler fibrozis alanlarına karşılık gelen santral hipointensite gösterir. Dinamik imajlar kontrast materyalle tümörde progresif ve konsantrik dolmanın izlediği periferik artış gösterir. Gecikmiş imajlarda kontrast zayıflaması periferik kolanjiokarsinomu destekler. Şüpheli safra obstruksiyonlu 126 hastalık erken bir çalışmada MRCP 14 malign tıkanıklığın 12'sini saptamış; (PPD %86, NPD %98). Malign perihiler obstruksiyonlu 40 hastalık ERCP ile MRCP'yi karşılaştıran çalışmada her iki teknik bilier obstruksiyon %100 saptamış. MRCP tümörün anatomik büyüklüğü ve sarılığın nedeninin saptanmasında üstün bulunmuş. MRCP ve CT proksimal lezyondan kaynaklandığı düşünülen obstruktif sarılıklı hastalarda invaziv kolanjiografinin yerini büyük oranda almıştır. MRCP safra drenajdan önce yapılmalıdır.

Kolanjiografi

Hiler kolanjiokarsinom düşünülen hastalarda MRCP ve CT büyük oranda kolanjiografinin yerini almıştır (15). Şüpheli obstruksiyon seviyesi distaldeyse ya da safra ağacının preoperatif drenajı gerekli ise kolanjiografi hala endike olabilir. Pekçok cerrah hala rezektabilite için MRCP'den ziyade ERCP ya da PTK'daki görüntülere güvenir. Modalite seçimi kısmen klinisyenin ulaşabileceği endoskopist ya da radyoloji uzmanına bağlıdır. ERCP PSK'lı hastalarda tercih edilir. Çünkü intrahepatik safra ağacının belirgin striktürü perkütan yaklaşımı zorlaştırır. Aksine distal safra ağacının komplet obstruksiyonu varsa daha proksimal safra sistemi görüntülemek için PTK genellikle tercih edilir. Geçmişte sarılıklı bir hastada kolanjiogramda görüntülenen fokal stenotik bir lezyon varlığında sklerozan kolanjiokarsinom kabul edilirdi. Bununla beraber bu yaklaşımın doğruluğu 98 ardışık hasta serisinde değerlendirildi, bunların %31'inde cerrahide sklerozan adenokarsinomdan başka bir tanı [(5 papiller kolanjiokarsinom, 12 safra kanallarını invaze eden safra kesesi kanseri, 5 safra kanallarına metastatik tümör ve 6 benign lezyon (3 granulatöz ve 3 benign fokal stenozis)] kondu. Kolanjiografi safra obstruksiyon yerini ve büyüklüğünü göstermede önemli olsa da MRCP gibi teknikler daha az invazivdir ve eşit olarak doğruluğu çalışmalarda gösterilmiştir. Gereken durumlarda hem ERCP hem de PTK diagnostik safra örneği ve brush sitoloji örneği elde etmede kullanılabilir. ERCP ya da PTK ile safra ör-

nekleri kolanjiokarsinom olgularının yaklaşık %30'unda pozitif sitoloji ile sonuçlanacaktır. Sitolojik inceleme için kanaldan alınan biyopsi ya da örnek söz konusu lezyondan ise tanı ürünü artar. Ne yazık ki maligniteyi destekleyen klinik ve/veya radyolojik bulguları olan hastalarda endoskopik brush sitoloji kısıtlı sensitivite (%35-69)'ye sahiptir ve malign striktürlere endoskopik biyopsi eklenmesi bu değeri sadece %43-88 arttırır. Bu testler pozitifse diagnostik değerlendirmede faydalı olabilir fakat negatif test malign hastalığı dışlayamaz. Tümör markırıyla birlikte brush sitoloji daha iyi diagnostik doğruluk sağlar. Daha önceden yayınlanan bir çalışmada pozitif bir brush sitoloji ya da anormal CA 19-9 kombinasyonu %88 sensitivite (%95 CI %50-99) ve %97 spesifite (%95 CI %86-100) bulunmuştur. Safra ağacın enstrumantasyonu bir kez başarılığında endoprotez safra drenajı sağlamak için yerleştirilebilir. Böylece enfeksiyon ve kolanjit riski azalır.

Endoskopik Ultrasonografi (EUS)

Distal safra kanal lezyonlarında primer tümörün lokal büyüklüğü ve reyonel lenf nodlarının durumu görüntülenebilir (16). EUS rehberliğinde İİAB (ince iğne aspirasyon biyopsisi) tümörler ve büyümüş nodlarından yapılabilir. Distal malignitelerin saptanmasında EUS eşliğinde İİAB brushingli ERCP'den daha büyük sensitiviteye sahiptir. Proksimal safra kanal lezyonlarının görüntülenmesi ve evrenmesinde EUS'un rolü belirsizdir, klinik deneyimler kısıtlıdır. Pankretik karsinom (n=54) ve kolanjiokarsinomu (n=19) içeren 73 hastalık bir serideki hastaların hepsine preoperatif EUS, TUSG, CT ve angiografi yapılmış. Kanser saptanmasında EUS (%96) TUSG (%81), CT (%86) ve angiografiye (%59) önemli oranda üstün bulunmuştur. Portal venöz invazyon tanısı için EUS CT (%65 ve %95), TUSG (%55 ve %67) ve anjiografiden (%75 ve %79) daha sensitif ve daha doğru bulunmuştur.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Safra kanal epitelinin yüksek glukoz tutma özelliğinden dolayı kolanjiokarsinom görüntülenebilir (17). 1 cm'den küçük nodüller kolanjiokarsinomlar saptanabilir, fakat infiltrate edici tümörler için daha az yararlıdır. Okült metastazların saptanmasında PET'in rolü daha muhtemeldir. Bir seride, şüpheli edilmeyen metastazların saptanmasından dolayı kolanjiokarsinom nedeniyle cerrahi planlanan 36 hastanın 11'inde tedavide değişikliğe yol açmıştır. PSK'li hastalarda kolanjiokarsinomu saptamadaki rolü belirsizdir.

Angiografi

Portal ven trombozu ve hepatik arter trombozunu doğru bir şekilde gösterir. Bununla beraber multifazik CT ya da MRCP varlığında cerrahi öncesi nadiren gerekir.

PREOPERATİF DOKU TANISI

Hiler malignite şüpheli hastalarda doku tanısı koymak çeşitli yollarla mümkün olsa da sıklıkla zordur. Cerrahi öncesi doku tanısı koyma gerekliliği klinik duruma bağlıdır. Karakteristik malign hiler safra obstruksiyon bulguları olan hastalarda cerrahi planlanması için kritik değildir ve palyatif tedavi planlanması için gerekli olmayabilir.

Doku tanısının önemli olduğu durumlar (18)

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

LAPAROSKOPI

Radyolojik çalışmalarla metastatik hastalığın açık kanıtı olmadıkça gerçek rezektabilite sadece operatif değerlendirme ile belirlenebilir. Laparoskopi unrezeke tabl hiler ve distal kolanjiokarsinomlu hastaların çoğunu saptayabilir ve sonuç olarak gereksiz laparotomilerin sayısı azalır. Bununla beraber gerçek rezektabilite çoğu kez komplet abdominal eksplorasyondan sonra belirlenebilir.

Sonuç olarak preoperatif kolanjiokarsinomun kesin tanısını koymak zor olabilir. Bu önemli bir klinik durumdur çünkü safra kanal malignitesini destekleyen kolanjiogram ve semptomları olan hastaların üçte bir kadarı bening fibrozan hastalık ya da safra kanalı obstruksiyonu yapan başka bir metastatik maligniteye sahiptir. Preoperatif değerlendirme tipik olarak TUSG, dinamik CT, MRCP ve/veya brushing ya da biyopsili ERCP'yi içerir. CA 19-9 gibi tümör markırları tanıyı doğrulamak için biyopsi ya da brushing ile beraber faydalı olabilir. Doku tanısı doğrulanamazsa TUSG ya da CT rehberliğinde perkütanöz biyopsi düşünülmelidir. Yoğun tanısall girişimlerden sonra bile pekçok hastada tanıyı doğrulamak için cerrahi eksplorasyon gerekir. Kolanjiokarsinom tanısı biyopside doğrulanırsa ya da klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular

olası tanıyı düşündürürse dikkat lezyonun potansiyel rezektabilitesine harcanmalıdır. Çünkü cerrahi tedavi kür elde etmenin başlıca yoludur. Malign safra striktürlerinin radyolojik görüntüsü cerrahi planlanmasında ve operatif rezeksiyon uygulanabilirliğinin belirlenmesinde yardımcıdır. Portal ven ve hepatik arterin durumunu değerlendirmek için pek çok cerrah hepatik arteriografi ve portal venografi isteyecektir. Bununla beraber anjiyografi hastaların çoğunda gerekli değildir. MRCP ve dinamik CT gibi daha yeni radyolojik yöntemlerin geliştirilmiş diagnostik yeteneklerine rağmen metastatik hastalığın açık kanıtı olmadıkça gerçek rezektabilite sıklıkla sadece operatif değerlendirme esnasında saptanabilir.

TEDAVİ

Kolanjiokarsinomda bireyselleştirilmiş tedavi gerekmesine rağmen hastalığın lokalize ve rezektabl ya da ilerlemiş ve unrezektabl olup olmasına göre tedavi seçeneği değişir (19). Gerçek rezektabilite sıklıkla sadece eksplorasyon esnasında belirlenebilir.

Cerrahi Tedavi

Ortalama 5 yıllık yaşam beklentisi %5-10'dur. Cerrahi tedavi sadece kür olasılığı sağlar. Distal kolanjiokarsinomlar en yüksek rezektabilite oranlarına sahipken proksimal, özellikle perihiler tümörler en düşük rezektabilite oranlarına sahiptir. Büyük bir seride rezektabilite oranları distal, intrahepatik ve perihiler lezyonlar için sırayla %91, %60 ve %56 bulunmuştur. Potansiyel olarak küratif rezeksiyonlarda bile tümörsüz sınırlar proksimal tümörlerin sadece %20-40, distal tümörlerin %50'sinde elde edilir. Ancak literatürdeki olgu serileri geçmiş 10-30 yıla dayandığı için verilerin güncel uygulanabilirliği belirsizdir.

Rezektabilite için kriterler;

- Retropankreatik ve paraçölyak nodal metastazların yokluğu
- Karaciğer dışı metastazların yokluğu
- Portal ven ya da ana hepatik arter invazyon yokluğu
- Karaciğer dışı organ invazyon yokluğu
- Dissemine hastalık yokluğu

İntrahepatik kolanjiokarsinom

Genellikle hepatik rezeksiyonla tedavi edilir, sonuçlar hastalık evresine (özellikle nod durumuna) ve negatif marjinlerin başarılmasına bağlıdır.

Perihiler kolanjiokarsinom

Sadece safra kanal rezeksiyonu hepatik kanal bileşkesi ve kaudat lob dallarının erken tutulumundan dolayı yüksek lokal rekürrens oranlarına yol açar. Modifiye edilmiş hepatik rezeksiyonunun eklenmesi rezektabilite oranlarını iyileştirir. Tip 1 ve 2 lezyonlar için ekstrahepatik safra kanallarının ve 5-10 mm safra kanal marjini ile safra kesesi en-bloc rezeksiyonu ve Roux-en-Y hepatojejunostomili rejyonel lenfadenektomi prosedürü uygulanır. Tip 3 tümörler için yukardaki işleme ek olarak hepatik lobektomi yapılır. Tip 2 ve 3 lezyonlar sıklıkla kaudat lob kanallarını tuttuğundan cerrahların çoğu rutin kaudat lob rezeksiyonu tavsiye eder. Tip 3 ve 4 lezyonlarda deneyimli merkezlerde hepatektomi ve portal ven rezeksiyonu gibi agresif yöntemler rutin uygulanmaktadır. Seçilmiş hastalarda 5 yıllık survi oranları %20-50 arasındadır.

Distal kolanjiokarsinom

Distal lezyonlar genellikle pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü) ile tedavi edilir. Pilon koruyucu operasyon tercih edilir ve hastaların çoğunda uygulanabilir. 5 yıllık survi oranları ortalama %15-25'tir, fakat seçilmiş hastalarda (nod-negatif hastalık için komplet rezeksiyon alan hastalar) %54 kadar yüksek olabilir. Ana portal ven ya da ana hepatik arter invazyonunun radyografik kanıtının olması durumu tartışmalıdır. Perihiler tümörlerin üst hepatoduodenal ligament içinde lokalizasyonundan dolayı genellikle karaciğer ve majör vasküler yapılara uzanır ve rezektabilitenin preoperatif değerlendirilmesi zordur. Sonuç olarak cerrahi eksplorasyon proksimal safra kanalları için en uygundur.

Preoperatif Biliyer Dekompresyon

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

Preoperatif Portal Ven Embolizasyonu

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

Adjuvan Tedavi

Cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavinin faydası tartışmalıdır. Komplet rezeksiyondan sonra adjuvan radyoterapi ya da kemoradyoterapi kullanımı önerilmemektedir. Kontrollü çalışmaların eksikliğine rağmen cerrahi sonrası mikroskopik pozitif rezeksiyon marjinali hastalarda eksternal radyasyon tedavisi önerilmektedir. Rezeksiyon sonrası makroskopik hastalığı olanlar için konvansiyonel doz eksternal radyasyon tedavisi ve 5-fluorourasil içeren kemoradyoterapi önerilir.

Obstruktif Sarılığın Palyasyonu

Radyografik ya da laparoskopik olarak unrezektabl olduğu kabul edilmiş sarılıklı kolanjiokarsinomlu hastalarda palyas-

yon için plastik stentler ya da cerrahi bypass yerine endoluminal plastik stent yerleştirilmesi tavsiye edilmektedir. Eksploratif laparotomi esnasında unrezektabl hiler kolanjiokarsinom saptanan hastalara sarılığı azaltmak için endoskopik stentleme yerine safra enterik cerrahi bypass önerilmektedir.

Fotodinamik Terapi

Unrezektabl kolanjiokarsinomlu hastalar için önemli bir palyasyon seçeneğidir. Fotodinamik tedavi lokal olarak ilerlemiş unrezektabl ya da rekürren hastalığı olanlar için stent yerine tavsiye edilmektedir.

Ortotropik Karaciğer Transplantasyonu

Kolanjiokarsinom tedavisinde standart bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmemektedir. Sadece klinik araştırma protokollerinin bir parçası olarak erken evre hastalıklı seçilmiş hastalarda düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992;215:31-36.
2. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924-33.
3. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669-73.
4. Levy C, Lymp J, Angulo P, et al. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1734-40.
5. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma: A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-73.
6. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:40-7.
7. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, et al. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:204-7.
8. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: Analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1941-6.
9. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9.
10. Bjornsson E, Kilander A, Olsson R. CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1999;19:501-8.
11. Alvaro D, Macarri G, Mancino MG, et al. Serum and biliary insulin-like growth factor I and vascular endothelial growth factor in determining the cause of obstructive cholestasis. *Ann Intern Med* 2007;147:451-9.
12. Sharma MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography: A clinician's perspective. *Trop Gastroenterol* 1999;20:167-9.
13. Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology* 2006;239:113-21.
14. Manfredi R, Barbaro B, Masselli G, et al. Magnetic resonance imaging of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:155-64.
15. Abu-Hamda EM, Baron TH. Endoscopic management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004;24:165-75.
16. Sugiyama M, Hagi H, Atomi Y, Saito M. Diagnosis of portal venous invasion by pancreaticobiliary carcinoma: value of endoscopic ultrasonography. *Abdom Imaging* 1997;22:434-8.
17. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998; 28:700-6.
18. Pelsang RE, Johlin FC. A percutaneous biopsy technique for patients with suspected biliary or pancreatic cancer without a radiographic mass. *Abdom Imaging* 1997;22:307-10.