



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

HİLER KOLANJİOKARSİNOMDA CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Musa POLAT

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Haluk DEMİRYÜREK**

ADANA-2007

TEŐEKKÖR

Asistanlık hizmetim süresince yetişmemde büyük emekleri olan ve her zaman olduğu gibi tez çalışmalarım da katkı ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Haluk DEMİRYÖREK'e, eğitimim süresince desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Emin Uđur ERKOÇAK'a ve kliniğimizin saygıdeğer tüm hocalarına, çalışma arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan sevgili aileme, teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Musa Polat

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hiler Bölge Anatomisi ve Düzlem Sistemi.....	2
2.1.1.Düzlem Sistemi.....	2
2.1.2.Hiler Bölge Anatomisi	3
2.1.3.Kaudat Lob ve Medial Segment Dalları	4
2.1.4. Hiler Bölgedeki Portal Ven Dallarının Anatomisi.....	6
2.1.5.Hiler Bölgedeki Safra Duktuslarının Anatomisi.....	7
2.1.5.1. Sağ Hepatik Duktus	7
2.1.5.2 Sol Hepatik Duktus.....	8
2.1.6. Hepatik Arterlerin Hiler Bölgedeki Anatomisi.....	8
2.2.Safra Yolu Tıkanıklığı Fizyopatolojisi	9
2.3.Tanım ve Tarihçe	11
2.4.Sınıflama	11
2.5. Görülme Sıklığı ve Etyoloji.....	13
2.6.Patoloji	13
2.7.Yayılım	15
2.7.1.Bilier Ağaç Boyunca Longitudinal Tümör Yayılımı	15
2.7.2. Safra Yolunun Vertikal İnvazyonu	15
2.8.Klinik Bulgular	16
2.9.Moleküler Çalışmalar	17
2.10.Evreleme	18
2.11.Radyolojik Değerlendirme.....	20

2.11.1.Görüntüleme Yöntemleri:	20
2.11.2.Görüntüleme Bulguları	21
2.11.2.1. Kitle Oluşturan Tip	21
2.11.2.2. Periduktal İnfiltran Tip	21
2.11.2.3. İntraduktal Polipoid Tip:.....	24
2.11.3.Görüntülemeye Sorunlar ve Çözümleri	24
2.11.4.Girişimsel Radyolojik İşlemler	25
2.11.4.1.Preoperatif Perkütan Portal Ven Embolizasyonu (PVE)	25
2.11.4.2.Perkütan Transhepatik Kolanjiografi (PTK).....	25
2.11.4.3.Perkütan Biliyer Drenaj (PBD):.....	25
2.11.4.4.Anjiyografi.....	26
2.11.4.5.Perkütan Kolanjiyoskopi.....	26
2.12.Preoperatif Değerlendirme.....	26
2.13.Tedavi	27
2.13.1.Preoperatif Tedavi.....	27
2.13.1.1.Kolanjiyografi ve Bilier Drenaj	27
2.13.1.2. Preoperatif Portal Ven Embolizasyonu (PVE)	29
2.13.1.3.İndosiyanin Yeşili Temizleme Testi (ICG)	29
2.13.2.Cerrahi Tedavi	29
2.13.2.1.Hiler Kolanjikarsinomlarda Genişletilmiş Hepatektomi	31
2.13.2.2.Hiler Kolanjiokarsinom Majör Hepatektomi İçin Güvenlik Stratejisi..	31
2.13.2.3.Hiler Kolanjiokarsinom İçin Sınırlı Rezeksiyon	32
2.13.2.4.Kaudat Lobektomi Gereksinimi.....	33
2.13.2.5.Hepatopankreatikoduodenektomi İçin Endikasyon	33
2.13.2.6.Combine Vasküler Rezeksiyon ve Rekonstrüksiyon.....	34
2.13.2.7.Hiler Kolanjiokarsinomda Karaciğer Transplantasyonunun Rolü.....	35
2.13.3.Palyatif Tedavi	36
2.13.3.1.Noneperatif Palyasyon	36
2.13.3.2.Operatif Palyasyon.....	36
2.13.3.3. Adjuvan Tedavi.....	37
2.13.3.4.Fotodinamik Terapi (FDT):	37
2.14.Klatskin Tümörlerini Taklit Eden Durumlar	38

2.15.Kısa ve Uzun Dönem Sonuçlar.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR.....	75
ÖZGEÇMİŞ.....	88

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo no :</u>	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 1. Burke T Evreleme Sistemi.....	12
Tablo 2. Kolanjiokarsinom Risk Faktörleri	13
Tablo 3. Kolanjiokarsinomalarda safra ve serumda salgılanan tümör antijenleri ve ürünleri	18
Tablo 4. Ekstrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde Evre.....	19
Tablo 5. Küratif rezeksiyon sonrası sağkalım oranları	40
Tablo 6. Tıkanma sarılığı ile dış merkezlerdeki izlenen olguların bulguları.....	43
Tablo 7. Semptomlar ve görülme sıklığı.	44
Tablo 8. Preoperatif dönemde ortalama laboratuvar değerleri.....	44
Tablo 9. Preoperatif dönemde ve bilier drenaj sonrası ortalama bilirubin değerleri.....	45
Tablo 10. Porta hepatisde kitle görme yüzdesi.	47
Tablo 11. Safra yolları görüntülemeye kullanılan yöntemler	48
Tablo 12. Bilier drenaj yöntemleri ve uygulanma sıklığı.	49
Tablo 13. Perkutan transhepatik kateterizasyona bağlı gelişen komplikasyonlar ve görülme sıklığı	50
Tablo 14. Karaciğer rezeksiyon tipleri ve Bismuth Corlette sınıflamasına göre olguların sınıflanması ve dağılımı	51
Tablo 15. Histopatolojik inceleme bulguları.....	53
Tablo 16. Preoperatif radyolojik incelemelere göre Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasının cerrahi esnasındaki frozen incelemeye göre doğruluğu ve olguların dağılımı	54
Tablo 17. Burke T evreleme sistemine göre olguların dağılımı	55
Tablo 18. Tüm olguların TNM sistemine göre evrelemesi	55
Tablo 19. Postoperatif morbidite nedenleri ve görülme sıklığı.....	57
Tablo 20. Mortalite nedenleri	57
Tablo 21. Erken postoperatif dönem komplikasyonlar ve görülme sıklığı	58
Tablo 22. Erken posoperatif mortalite nedenleri ve görülme sıklığı	59
Tablo 23. Geç dönem komplikasyonlar ve görülme sıklığı.....	60
Tablo 24. Geç dönem mortalite nedenleri.....	60
Tablo 25. Rezeksiyon tipine göre olgularımızın karşılaştırılması.....	61
Tablo 26. Ortalama yaşam süreleri ve oranları	62
Tablo 27. Yaşam süresi ve prognostik faktörlerin Kaplan–Meier ile univariete analizi	63
Tablo 28. R0 ve R1 rezeksiyonda yaşam oranları ve süreleri	64
Tablo 29. Prognostik faktörlerin cox regresion ile multivariete analizi.....	66

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no :</u>	<u>Sayfa no:</u>
Şekil 1. Hiler Düzlem Sistemi.....	2
Şekil 2. Hiler bölgede portal ven, hepatik arter ve safra duktusu.	4
Şekil 3. Kaudat lob duktus ve damarları.	5
Şekil 4. Medial segment duktus ve dalları.	5
Şekil 5. Portal venin anatomik varyasyonları ve görülme sıklığı.....	6
Şekil 6. Sağ hepatik duktus varyasyonları ve görülme sıklığı.....	7
Şekil 7. Hepatik arter varyasyonları ve görülme sıklığı.	9
Şekil 8. Modifiye Bismuth Corlette Sınıflaması.	12
Şekil 9. A-Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin görülme bölgeleri ve yüzdeleri. B- Makroskobik görünümüleri.....	14
Şekil 10. Safra duktusu duvarında tümör derinliği	19
Şekil 11. Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu'na göre kolanjiokarsinomların morfolojik sınıflaması.	20
Şekil 12. Hiler kolanjiokarsinomda majör hepatektomi için güvenlik stratejisi algoritmi.	32
Şekil 13. Hiler kolanjiokarsinomda genişletilmiş sağ hepatektomi kombine hepatik arter ve portal ven rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu.....	35
Şekil 14. Bismuth Corlette Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olgumuzda safra duktuslarında kalınlaşma görülen CT görüntüsü.	46
Şekil 15. Bismuth Corlette Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olgumuza ait MR kolanjiografi görüntüsü.	46
Şekil 16. Bismuth Tip 1 olgumuzun PTK görüntüsü.....	48
Şekil 17. Bismuth Tip 1 olgumuza ait ERCP görüntüsü.	48
Şekil 18. Hepatopankreatikoduodenektomi uygulanan olgumuza ait rezeksiyon görüntüsü	51
Şekil 19. Bismuth Tip 3b olgumuzda hiler bileşkede papiller tipte tümör.....	52
Şekil 20. Perinöral invazyon ve lenfovasküler tümör trombusları görülen hiler kolanjiokarsinom olgumuz.	53
Şekil 21. Sol hepatektomi sonrası bilioma gelişen ve perkutan drenaj uygulanan olgumuza ait CT görüntüleri.....	58
Şekil 22. Kaplan-Meier yöntemine göre tüm olguların yaşam eğrisi	62
Şekil 23. Rezeksiyon tipine göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi	64
Şekil 24. Cerrahi sınırdaki tümör varlığına göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi	65
Şekil 25. Perinöral invazyona göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi	65
Şekil 26. Rezeksiyon tipine göre cox multivariete ile yaşam eğrileri.....	66
Şekil 27. Perinöral invazyona göre cox multivariete ile yaşam eğrileri.....	67

KISALTMA LİSTESİ

SMA	: Superior Mezenterik Arter
LGA	: Sol Gastrik Arter
SA	: Splenik Arter
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
USG	: Ultrasonografi
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRCF	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatikografi
ERCP	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatikografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
BD	: Bilier Drenaj
PBD	: Perkutan Bilier Drenaj
PBD-İE	: Perkutan Bilier Drenaj İnternal Eksternal
ICG	: İndosiyanin Yeşili Temizleme Testi
PVE	: Portal Ven Embolizasyonu

ÖZET

Hiler Kolanjiokarsinomda Cerrahi Tedavi

Hiler kolanjiokarsinom hiler bölgedeki safra yolu mukozasından kaynaklanan adenokarsinomdur. Hiler kolanjiokarsinom tedavisinde yaşam süresini uzatan tek seçenek negatif sınırlı cerrahi (R0) rezeksiyondur. Bu çalışmada 1996 – 2007 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda hiler kolanjiokarsinom tanısıyla cerrahi rezeksiyon uygulanan 40 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Olguların yaş ortalaması 54,7±10,2 yıl olup 25'i erkek, 15'i kadın idi. Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre 15 olgu Tip 1, 8 olgu Tip 3a, 17 olgu Tip 3b olarak sınıflandırıldı. Burke T evreleme sistemine göre 23 olgu T1, 4 olgu T2, 13 olgu T3 olarak sınıflandırıldı.

Yalnızca safra yolu rezeksiyonu 15 olguya, karaciğer rezeksiyonu 25 olguya uygulandı. Karaciğer rezeksiyonu ile birlikte pankreatikoduodenektomi 1, antrektomi 1, kaudat lobektomi 10 olguya uygulandı. Uygulanan hepatektomi tipleri; sağ hepatektomi (5 olgu), sol hepatektomi (6 olgu), genişletilmiş sağ hepatektomi (3 olgu), genişletilmiş sol hepatektomi (1 olgu), genişletilmiş sol hepatektomi ve kaudat lobektomi (1 olgu), sol hepatektomi ve kaudat lobektomi (9 olgu) şeklindeydi.

Histopatolojik incelemede; 9 olgu grade 1, 22 olgu grade 2, 9 olgu grade 3 olarak değerlendirildi. Tümörün safra yolu serozasına infiltrasyonu 29 olguda, hiler lenf nodu metastazı (N1) 9 olguda, perinöral invazyon 22 olguda, vasküler invazyon 10 olguda, lenfatik invazyon 7 olguda, karaciğer invazyonu 14 olguda, antrum invazyonu 1 olguda ve pankreas invazyonu 1 olguda görüldü. R0 rezeksiyon 35 olguda sağlandı.

TNM evreleme sistemine göre Evre 1a (6 olgu), Evre 1b (12 olgu), Evre 2a (12olgu), Evre 2b (9 olgu) ve Evre 3 (1 olgu) olarak evrelendirildi. Erken dönem postoperatif morbidite ve mortalite oranları %45 ve %17,5 idi. Karaciğer rezeksiyonunda erken dönem morbidite %56, mortalite %20 oranında ve safra yolu rezeksiyonuna göre daha yüksek oranda bulundu.

Geç dönemde morbidite ve mortalite, %72 ve %66,6 oranındaydı. Karaciğer rezeksiyonunda lokal ve uzak rekürrens gelişimi daha uzun sürede ve daha düşük oranda görüldü.

Olguların yaşam oranları 1.yılda %87, 3.yılda %44, 5.yılda %7 idi.Ortalama (median) yaşam süresi 30 ay olarak hesaplandı. Karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda median yaşam süresi 42 ay, 5 yıllık yaşam oranı %15 idi ve safra yolu rezeksiyonu uygulananlardan daha uzundu. Yaşam süresi üzerine etkili faktörlerin analizinde rezeksiyon tipi, negatif sınırlı rezeksiyon (R0 rezeksiyon) ve perinöral invazyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Karaciğer rezeksiyonunda olgular daha ileri evre olmalarına rağmen uzun dönem yaşam oranları daha yüksek ve rekürrens oranları daha düşüktü.

Sonuç olarak; karaciğer rezeksiyonun R0 rezeksiyonu daha yüksek oranlarda sağlaması nedeniyle hiler kolanjiokarsinom tedavisinde standart küratif cerrahi tedavi olarak tanımlanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Hiler kolanjiokarsinom, Cerrahi tedavi, Prognostik faktörler

ABSTRACT

Surgical Treatment of Hilar Cholangiocarcinoma

Hilar cholangiocarcinoma is adenocarcinoma originating from mucosa of bile ducts at hilar region and for the treatment of hilar cholangiocarcinoma, resection with negative surgical margin is the only modality leading prolonged survival.

In this study, 40 cases of surgically resected hilar cholangiocarcinoma at Çukurova University General Surgery Department between 1996 and 2007 were analysed retrospectively. Mean age of the cases was 54.7 ± 10.2 . Twenty five cases were male and 15 of them were female. According to Modified Bismuth Corlette classification, 15 cases were type 1, while 8 and 17 of cases were classified as type 3a and 3b, respectively. According to Burke proposed T staging system, 23, 4 and 13 of cases were classified as T1, T2 and T3, respectively.

Biliary resection was carried out in 15 cases, while hepatic resection was performed in 25 cases. Among hepatic resections, pancreaticoduodenectomy, antrectomy and caudate lobectomy were performed to 1, 1 and 10 cases, respectively. Hepatectomy procedures: right hepatectomy (5 cases), left hepatectomy (6 cases), extended right hepatectomy (3 cases), extended left hepatectomy (1 case), extended left hepatectomy with caudate lobectomy (1 case) and left hepatectomy with caudate lobectomy (9 cases).

According to histopathologic examination, 9 cases were assessed as grade 1, while 22 and 9 cases were assessed as grade 2 and 3, respectively. There were tumoral infiltration of bile duct serosa in 19 cases, hilar lymph node metastasis (N1) in 9 cases, vascular invasion in 10 cases, lymphatic invasion in 7 cases, liver invasion in 14 cases, antral invasion in one and pancreatic invasion in one case. R0 resection was performed in 35 cases.

Number of cases according to TNM grading system was demonstrated as following; Stage 1a: 6 cases, Stage 1b: 12 cases, Stage 2a: 12 cases, Stage 2b: 9 cases, Stage 3: 1 case. Early postoperative morbidity and mortality rates were 45% and 17.5%, respectively. Early morbidity and mortality rates were %56 and %20 respectively.

In long term follow up, morbidity and mortality rates were 72% and 66.6%, respectively. Among cases underwent hepatic resection, local and distant metastasis were observed in longer time and in lower rates.

Median survival was 30 months, while 1 year, 3 year and 5 year survival rates were 87%, 44% and 7% respectively. Median survival was 42 months and 5 year survival rate was 15% in cases of hepatic resection. These parameters were higher than the cases of biliary resection. Resection type, resection with negative margin (R0 resection) and perineural invasion were found to be prognostic factors associated with survival ($p < 0.05$). Despite having higher grade, late survival rates in cases of hepatic resection were higher, while local and distant recurrence rates were lower.

In conclusion, hepatic resection is defined as standard curative surgical modality in treatment of hilar cholangiocarcinoma because of providing higher R0 resection rates.

Key words: Hilar cholangiocarcinoma, surgical treatment, prognostic factors.

1. GİRİŞ

Hiler kolanjiokarsinomlar nadir görülen hiler bölgedeki safra yolu mukozasından kaynaklanan adenokarsinomlardır. Büyük boyutlara ulaşmadan tıkanma ile klinik bulgu vermeleriyle farklılık gösterir. Olgular en sık tıkanma sarılığı ile başvurur. Klinik radyolojik görüntülemenin ilerlemesinden dolayı hiler kolanjiokarsinom tanısı ve rezektabilite oranları günümüzde artmıştır.^{29,37,52,53,163}

Hiler kolanjiokarsinomda yaşam süresini uzatan tek tedavi seçeneği cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon tipi tümör lokalizasyonuna ve genişliğine bağlıdır. Sadece safra yolu rezeksiyonu hiler kolanjiokarsinom için en küçük radikal cerrahi tedavidir. Primer tümör yalnızca orta ve ana hepatik duktusta ve yayılmadıysa uygundur.^{162,163}

R0 rezeksiyon yaşam süresi üzerine etkili en önemli prognostik faktördür. R0 rezeksiyon elde etmek için tümörün lokalizasyonuna göre sağ veya sol karaciğer rezeksiyonu uygulanmaktadır. Karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda evrelerin daha ileri olmasına rağmen uzun dönem yaşam oranı daha yüksek, lokal ve uzak rekürrens oranları daha düşük, R0 rezeksiyon oranı daha yüksektir.^{10,25} Karaciğer rezeksiyonu mortalitesi ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle güvenli hepatektomi için cerrahi öncesi bilier drenaj ve portal ven embolizasyonu önerilmektedir.^{104,161}

Bu çalışmanın amacı hiler kolanjikarsinom cerrahi tedavisinde rezeksiyon tipinin yaşam süresi üzerine olan etkisi ve diğer yaşam süresini etkileyen faktörleri belirlemek, yaşam süresini uzatmak ve 11 yıllık deneyimlerimizi paylaşmaktır. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde hiler kolanjiokarsinom tanısıyla cerrahi rezeksiyon uygulanan olguları kapsamaktadır.

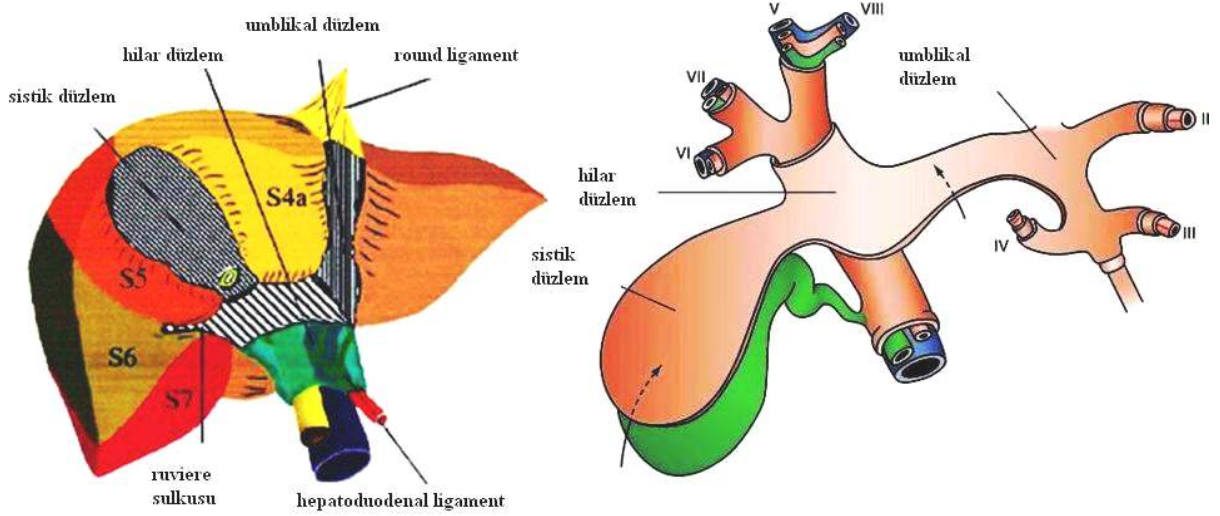
Günümüzde karaciğer rezeksiyonu hiler kolanjiokarsinom tedavisinde standart küratif cerrahi tedavi olarak tanımlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hiler Bölge Anatomisi ve Düzlem Sistemi

2.1.1.Düzlem Sistemi

Düzlem sistemi; safra duktusu ve kan damarlarını çevreleyen, büyük lenfatikleri, sinirleri ve küçük vasküler ağları içeren bir kılıfdan oluşur. İntrahepatik bölgede Glisson kılıfı, ekstrahepatik bölgede hepatoduodenal ligaman olarak devam eder. Safra duktusu ve hepatik arterler düzlem sistemi içinde bulunur ancak; portal ven ayrı olarak gevşek bağ doku ile sarılıdır. Bu oluşum düzlem sistemin portal venden kolaylıkla ayrılmasını açıklamaktadır. Hiler bölgede 3 düzlem sistemi bulunur: A-Hiler Düzlem, B-Sistik Düzlem, C-Umblikal Düzlem.¹ (Şekil 1).



Şekil 1. Hiler Düzlem Sistemi.²

A-Hiler Düzlem; karaciğerin hiler bölgesine lokalizedir. Üstte segment 4a, sağda Rouviere sulcusu ve sistik düzlem; solda umblikal düzlem ile sınırlıdır. Anterior Glisson kılıfı genellikle sistik düzlem ve hiler düzlem arasındaki bileşkenin arkasından, posterior-inferior Glisson kılıfı Rouviere sulcusun arkasından gider. Bu nedenle hiler

düzlemi geniş açmaksızın sağ taraftaki safra yolu ve kan damarları kolaylıkla diseke edilebilir.

B-Sistik Düzlem; safra kesesi yatağına lokalizedir. Segment 4a, segment 5 kapsülü ve karaciğer anterior segmentin glison kılıfı ile devam eder. Sistik düzlemin posterior kenarı hiler bölgedeki Cantlie çizgisinin üzerinde uzanır. Çoğu insanda %83 oranında sistik düzlemin posterior kenarı sağ portal ven dallarının sağına lokalizedir.¹

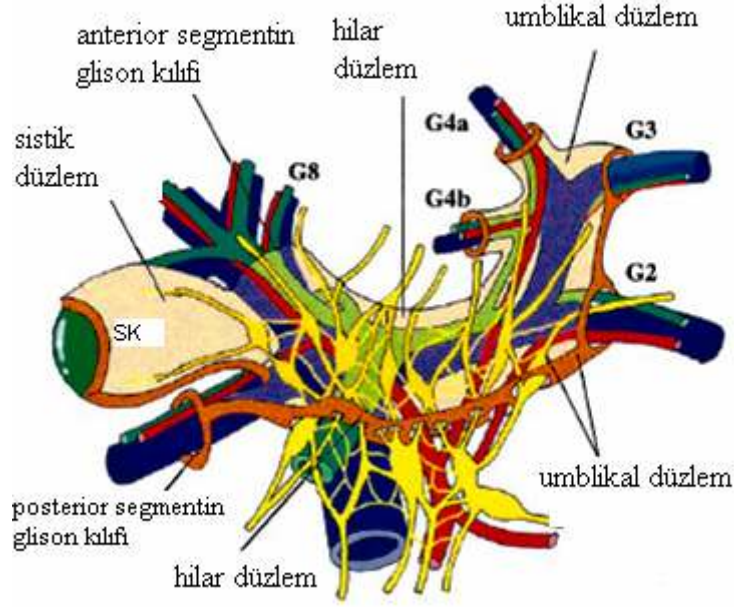
C-Umblikal Düzlem; umblikal fissürün ön yüzünün inferior kenarı boyunca lokalizedir. Segment 2, segment 3 ve segment 4'ün safra duktusu ve kan damarlarını içerir ve aşağı doğru round ligamenti olarak devam eder. Bu şekilde, sol lobun segmental branşları umblikal düzlem içerisinde bölünür. Round ligamanın üst sınırından insizyon ile umblikal düzlemin üst kenarına ulaşılabilir.

Düzlem sistemin lenfatikleri, hiler bölgenin lenfatikleri çok kompleks bir biçimde dağılmıştır.

Karaciğerin yüzeysel ve derin lenfatikleri hiler bölgenin düzlem sistemi boyunca akar. Yüzeysel lenf damarları, segment 4a'nın kapsülü ve hiler düzlemin üst kenarı arasındaki bileşkeden geçerek gider. Hiler bölgenin transvers kesilerinin histolojik incelemesi; segment 4a ve portal ven arasında, lenf damarları içeren bağ dokusunun kalın bir tabakasını ortaya çıkarmıştır. Portal venin ön cephesindeki bağ dokusunun aksine, portal ven ile kaudat lobun arka cephesi arasındaki bağ doku ince ve birkaç lenf damarı içerir.²

2.1.2.Hiler Bölge Anatomisi

Hiler safra yolu bileşkesi hiler düzlem içindedir. Hiler bileşke ve hiler düzlemin birlikte diseksiyonu önemlidir; çünkü kolanjiokarsinomlar düzlem sistemde kolaylıkla yayılır. Hiler düzlemin sağ bölgesinde, hiler düzlem ve sistik düzlem arasında sağ hepatik arter seyreder, sağ portal venin dalları arterin arkasında seyreder ve Glison kılıfına girer. (Şekil 2)

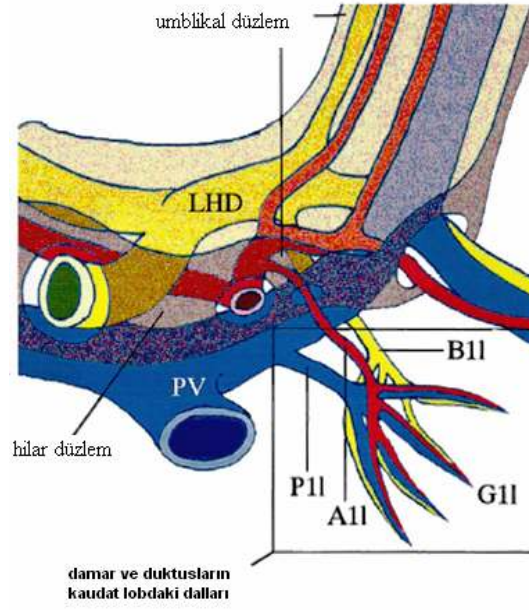


Şekil 2. Hiler bölgede portal ven, hepatik arter ve safra duktusu.²

Sol bölgesinde middle hepatik arter umbilikal düzleme doğru seyrederek ve sol portal ven arkasında uzanır. Hiler duktus portal venden kolaylıkla ayrılabilir.

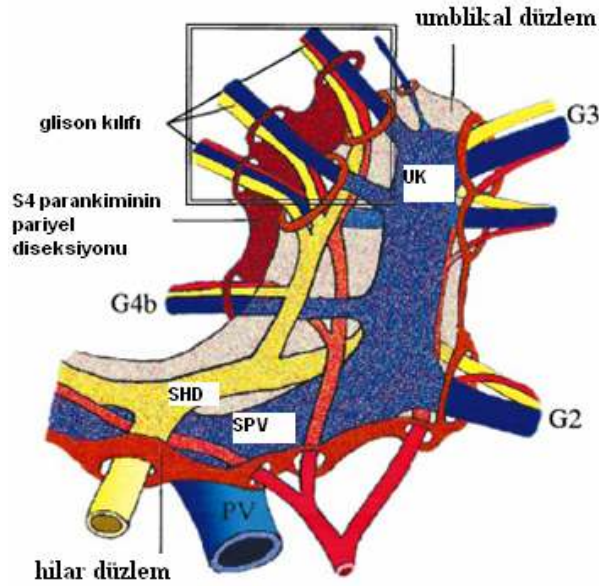
2.1.3.Kaudat Lob ve Medial Segment Dalları

Safra ve kan damarları genellikle düzlem sistem boyunca seyrederek. Karaciğer medial segment ve kaudat lob, duktus ve kan damarlarında düzen farklıdır. Kaudat lobun safra duktusları ve arterleri hilar düzlem içinde dallanır; ancak portal ven dalları direkt olarak kaudat loba gider. Bu nedenle kaudat lobun safra duktusları ve arterleri glisson kılıfı içinde iken portal venler Glisson kılıfı içinde değildir. (Şekil 3)



Şekil 3. Kaudat lob duktus ve damarları.²

Medial segmentin intrahepatik safra yolları J şeklinde bir dönüş yapar, umbilikal düzlemi deler, sol hepatik duktus ile birleşir. Middle hepatik arter U şeklinde bir dönüş yapar ve middle segmente gider. Portal ven dalları medial segmentte düz olarak gider.(Şekil 4)



Şekil 4. Medial segment duktus ve dalları.²

2.1.4. Hiler Bölgedeki Portal Ven Dallarının Anatomisi

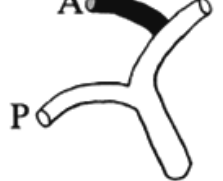
Portal ven gestasyonel periyodun çok erken safhasında geliştiği için dallarında varyasyonlar bulunur ve anterior segmental dal varyasyonu çok azdır.³⁻⁶ Hiler bölgede başlıca üç portal ven dalları modeli farklı araştırmacılar tarafından gösterildi.

Bunlar;

Yaygın tipte, anterior segmental dal posterior segmental dal ile birleşip portal venin sağ dalını oluşturur ve %74-84 oranında görülür.

Üç dallı tipte, anterior segmental dal portal ven bileşkesine katılır (%8-12).

Sol dal tipinde, anterior segmental dal portal venin sol dalına katılır (9%–17%).(Şekil 5)

	sağ portal ven varlığında	sağ portal ven yokluğunda	
anterior segment portal veninin anatomik varyasyonları	yaygın tip	3 dallı tip	anterior segmental dalın sol dala katıldığı tip
			
Couinaud (1981) (n=111)	83.5%	7.7%	8.8%
Kumon (1985) (n=23)	73.9%	8.7%	17.4%
Kida (1987) (n=104)	79.8%	11.5%	8.7%

Şekil 5. Portal venin anatomik varyasyonları ve görülme sıklığı.²

2.1.5.Hiler Bölgedeki Safra Duktuslarının Anatomisi

2.1.5.1. Sağ Hepatik Duktus

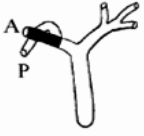
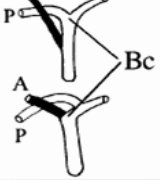
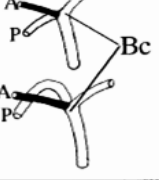
Hiler kolanjiokarsinomların radikal cerrahisi esnasında genellikle sağ bölgeden girildiği için, hiler bölgedeki sağ hepatik duktus, anterior segmental duktus, posterior segmental duktusun anatomik yerleşiminin bilinmesi önemlidir. Araştırmacılar değişik oranlarda sağ hepatik duktus ve konfluens varyasyonları rapor etmiştir.³⁻⁸

Anterior segmental duktus ve posterior segmental duktusun birleşerek sağ hepatik duktusu oluşturması ve sağ hepatik duktusun hiler konfluensde sol hepatik duktus ile birleşmesi en yaygın varyasyondur (%53–72).

Bununla birlikte anterior ve posterior segmental safra yollarının sağ hepatik duktusu oluşturmadığı 3 anatomik varyasyon daha vardır: (Şekil 6)

- 1- Posterior segmental duktus sol hepatik duktusa katılır (%9–27).
- 2- Anterior segmental duktus hiler bileşkeye katılır ve trifukasyon oluşur (%7–14).
- 3- Anterior segmental duktus sol hepatik duktusa katılır (%6–9).

Sağ hepatik duktusun yokluğu anatomik bir varyasyondur ve sol vitellin venin proksimal kısmının gelişimi esnasında bulunmamasının sonucudur.

	sağ hepatik duktus varlığında	sağ hepatik duktusun yokluğunda		
	yaygın tip	posterior segmental duktus sol hepatik duktusa katılması	3 dallı tip	anterior segmental duktus sol hepatik duktusa katılması
anterior segment safra duktusunun anatomik varyasyonları				
Healey (1953) (n=96)	72.0%	22.0%	-	6.0%
Couinaud (1981) (n=102)	53.3%	24.3%	14.0%	8.4%
Kida (1987) (n=104)	71.2%	8.7%	11.5%	8.6%
Ishiyama (1999) (n=41)	58.5%	26.9%	7.3%	7.3%

Şekil 6. Sağ hepatik duktus varyasyonları ve görülme sıklığı.²

2.1.5.2 Sol Hepatik Duktus

Sol hepatik duktusun birkaç varyasyonu vardır; fakat medial segment duktuslarındaki geniş anatomik varyasyonlar, hiler kolanjiokarsinomun cerrahi tedavisi esnasında önemli problemlere neden olur.^{9,10} Medial segment safra yolları ve kan damarlarının akış yönü karaciğerin diğer segmentlerinkinden farklıdır.¹¹ Medial segment safra yolu 2 ana tipte sınıflandırılır.

Tip 1: Medial segment safra yolu hiler konfluense yakın sol hepatik duktusa katılır (%35).

Tip 2: Medial segment safra yolu sol hepatik duktusa lateralden katılır (%54,6).

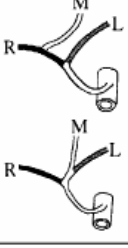
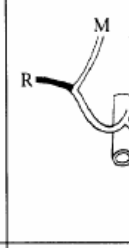
Medial segment safra yolu Tip 1’de (%35 oranında) hiler konfluense çok yakın olduğu için kaudat lob safra yolları ile birlikte Segment 4a’nın da çıkarılması gerekebilir.¹²

2.1.6. Hepatik Arterlerin Hiler Bölgedeki Anatomisi

Hepatik arter geç gestasyonel dönemde gelişir ve populasyonun büyük bölümünde varyasyonları bulunur (%33–45). Hepatik arter anatomisinde ondan fazla, aksesuar arter de içeren varyasyon tanımlanmıştır.^{13,14} Hiler bölgede hepatik arter çeşitli tiplerde görülür.

Yaygın tipte; sağ, orta ve sol hepatik arter ana hepatik arterden meydana gelir (%71–72).

Diğer tipte; sağ hepatik arter Süperior mezenterik arterden çıkar (%13–14). Başka bir tipte ana hepatik arter Superior mezenterik arterden çıkar (%2–5). (Şekil 7)

	yaygın tip	SMA'dan köken alan sağ hepatik arter	sol gastrik arterden köken alan sol hepatik arter	SMA'dan köken alan common hepatik arter
				
Michels (1966) (n=200)	71.0%	13.0%	11.0%	5.0%
Suzuki (1982) (n=100)	72.0%	14.0%	12.0%	2.0%

Şekil 7. Hepatik arter varyasyonları ve görülme sıklığı. SMA: Superior mezenterik arter, LGA: Sol gastrik arter, SA: Splenik arter.²

Hepatik arter, hepatik duktus ve portal ven arasındaki ilişkinin analizinde; hepatik arter genellikle %76 oranında hepatik duktusun arkasında %24 oranda önünde seyrederek. Ek olarak %9 oranında sağ hepatik arter portal ven arkasında seyrederek.¹⁵

2.2.Safra Yolu Tıkanıklığı Fizyopatolojisi

Ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu sonucu tıkanma sarılığı gelişir. Safra yolları obstrüksiyonunun durumu pratik kullanım açısından 4 kategoriye ayrılmıştır (Benjamin 1983):

Tip 1- Komplet tıkanma- sarılığa yol açan

Tip 2- İntermittant tıkanma- semptomatik, laboratuvar değerlerine yansıyan ancak sarılığa yol açmayan

Tip 3- Kronik inkomplet tıkanma- Klasik semptomlar ve laboratuvar değişiklikleri görülebilir veya görülmeyebilir; ancak safra yolları veya karaciğerde patolojik değişiklikler görülür.

Tip 4- Segmental tıkanma- bir veya daha fazla segmentin intrahepatik safra yolu tıkanmıştır. Bu segmental obstrüksiyon yukarıda bahsedilen şekillere dönüşebilir.

Safranin normal sekretuar basıncı 120–250 cmH₂O'dur. Total safra yolu tıkanıklığını takiben safra sekresyonu safra kanalındaki basınç 170–220 mm H₂O olana kadar devam eder. 300 mm H₂O üzerinde safra yolları basıncında karaciğerden safra salgısı inhibe olur. Yüksek basınçta kolesterol ve fosfolipid sekresyonunda azalma, safra sekresyonundaki azalmadan daha fazla olduğundan safranin kompozisyonu değişir, daha az litojenik hale gelir. Tıkanmanın düzelip basıncın normale dönmesinden sonra kolesterol ve fosfolipid sekresyon hızındaki düzelme safra tuzlarına oranla daha çabuk olduğundan, bu dönemde safra daha litojenik hale gelmektedir.^{16,17}

Uzun süren safra yolu tıkanmalarında ilk değişiklikler safra kanallikülleri seviyesinde ortaya çıkar. Kolestazis esnasında kanalliküler genişler, mikrovilluslarda şişme ve şekil bozukluğu ortaya çıkar. Kanalliküllerde ve komşu hepatositlerde safra pigment trombüsleri oluşur. Kolestazis daha da uzarsa kanalliküllerde belirgin proliferasyonla beraber uzama ve kıvrılma gelişir, oluşan safra reabsorbsiyonu, portal yollarda polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte olan bir inflamatuvar reaksiyona neden olur. Bu durum, iritan kimyasal stimulusa karşı olan bir doku reaksiyonudur ve kolanjiolitik değişiklikleri fibrozis takip eder.¹⁷

Periportal alanlardaki hepatositlerde biriken bilirubin ve safra asitlerinin toksik etkisi sonucunda endoplazmik retikulum parçalanarak kanalliküler membran komponentleri solubilize hale gelir. Bu dönemde kanalliküler alkalen fosfataz kan dolaşımına katılarak düzeyi artmaya başlar. Tıkanma iki hafta içinde düzelirse bu değişiklikler kısa sürede geriye döner. Tıkanmanın devam ettiği hallerde periportal alanlarda çöken retikulin tip-1 kollajen halinde maturasyon göstererek safra kanalları çevresinde skar fibrozisi geliştirir. İntrahepatik fibrotik değişikliklerin daha da ilerlemesi sinüzoidal akımı mekanik olarak tıkayarak sekonder portal hipertansiyona sebep olur. Karaciğerin lobüler yapısı nedeni ile bu fibrotik süreç nadiren sekonder bilier siroza neden olur ve tıkanmanın düzelmesi halinde fibrotik değişiklikler geriye dönme niteliğindedir.

Bilier tıkanma varlığında bakteriyel kolonizasyon sonucu sekonder infektif kolanjit oluşur.

2.3.Tanım ve Tarihçe

Hiler kolanjiokarsinom, hiler bileşkedeki safra yolu mukozası epitelinden köken alan adenokarsinomdur. Ekstrahepatik safra yolu kanseri ilk olarak 1840 yılında Durand-Fardel tarafından raporlandı. Musser 1889 yılında onsekiz olgu yayımladı. Altemeier ve ark. ları 1957 yılında perihiler malignensi tanısıyla üç olgu yayınladı. Klatskin adlı patolog 1965 yılında hepatik duktus bifurkasyonunda tümörü olan onüç olgu bildirdi. Günümüzde hiler kolanjiokarsinomalar sıklıkla “Klatskin tümörleri” olarak adlandırılmaktadır.¹⁸⁻²¹

2.4.Sınıflama

Ekstrahepatik kolanjiokarsinomlar anatomik lokalizasyonuna göre üst, orta ve distal duktus kanserleri olarak sınıflandırılır ve cerrahi tedavisi anatomik yerleşimine göre yapılır.²² Cerrahi tedavide hiler ve perihiler kolanjiokarsinom aynı grupta, distal kolanjiokarsinom ayrı grupta yer alır.

Karaciğer hilusunda görülen tümörler (Klatskin tümörleri) bütün olguların %40-60'ını oluşturur. Orta koledok, ampuller, duodenal ve pankreas başı tümörleri olguların %5-10 unu meydana getirir.

Klatskin tümörlerinin longitudinal yayılımı, tutulan duktusun seviyesine göre Modifiye Bismuth-Corlette Sınıflaması'yla dört tipte sınıflandırılmıştır.^{23,24} (Şekil 8)

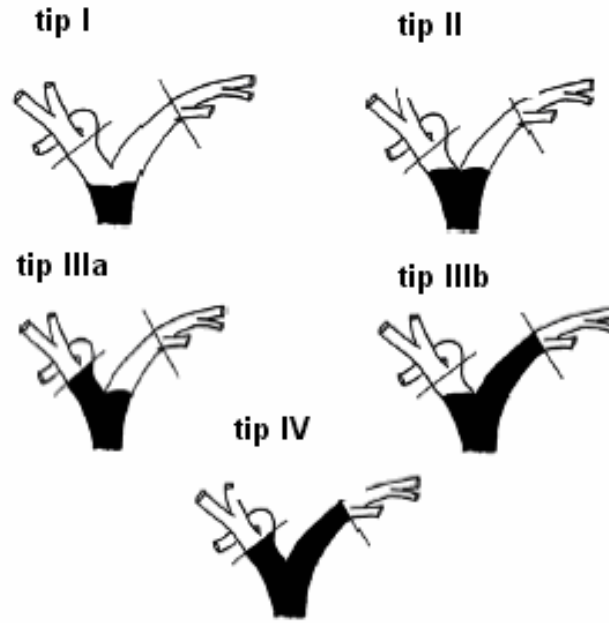
Tip I- Safra yolu bileşkesinin altında (Duktus hepaticus communisde). Bu tümörler kesin bir tanımlama ile hilusa komşu tümörlerdir; ancak geniş cerrahi sınırlar ile rezeksiyon yapılabilmesi için genellikle bileşkeden kaynaklanan tümörler gibi değerlendirilip tedavi edilmektedir.

Tip II- Hiler Bileşkede.

Tip IIIa- Bileşkeyi tutmuş ve sağ hepatik kanala doğru uzanmış.

Tip IIIb- Bileşkeyi tutmuş ve sol hepatik kanala doğru uzanmış.

Tip IV – İki taraflı yayılım veya multisentrik.



Şekil 8. Modifiye Bismuth Corlette Sınıflaması.²⁵

Hiler kolanjiokarsinomlarda cerrahi dışında etkili bir tedavi yöntemi olmadığı için rezektabilite ölçütleri üzerinde durulmaktadır ve Burke tarafında önerilen “T evreleme sistemi” genel kabul görmektedir.^{22,26-28}

Burke portal ven tutulumu ve aynı taraf lobar atrofisinin radyolojik özelliklerine dayanarak T evreleme sistemini tanımladı. T evreleme sistemi tümörün N ve M durumuna bakmaksızın lokal hastalık yayılımına dayanmaktadır.²⁶ (Tablo 1)

Tablo 1. Burke T Evreleme Sistemi.

T	Bilier tutulum	Aynı taraf lobar atrofi	Aynı taraf portal ven tutulumu	Ana portal ven tutulumu
T1	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Hayır	Hayır	Hayır
T2	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Evet	Hayır	Hayır
T3	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Evet/Hayır	Evet	Hayır
T4	Bilateral sekonder kanallar	Evet/Hayır	Evet/Hayır	Evet

2.5. Görölme Sıklığı ve Etyoloji

Kolanjiokarsinom bütün kanserlerin %2'den az kısmını oluşturur. ABD'de ortalama görölme sıklığı 1,2/100.000 ve her yıl ortalama 2500 hiler kolanjiokarsinom tanısı konulmaktadır. Görölme sıklığı yaşla beraber artar ve 65 yaşında pik yapar. Erkeklerde kadınlardan yaklaşık iki kat daha sık rastlanmaktadır. Olguların çoğu 65 yaşın üzerinde olup 40 yaşından önce nadirdir. Otopsi serilerindeki görölme sıklığı % 0,01-0,46 arasındadır.²⁹

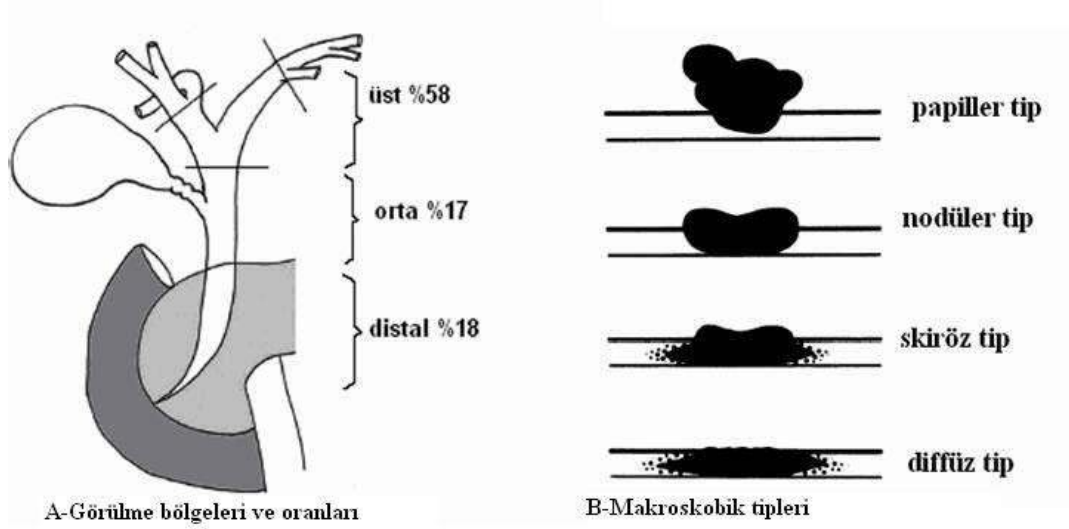
Kolanjiokarsinomların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte görölme sıklığının arttığı risk faktörleri mevcuttur. Kolanjiokarsinom risk faktörleri Tablo 2'de sıralanmıştır.³⁰⁻³⁶

Tablo 2. Kolanjiokarsinom Risk Faktörleri

Primer sklerozan kolanjit
Ülseratif kolit
Konjenital koledok kisti
Caroli hastalığı
Opisthorchis viverrini, Chlonorchis sinensis
Thorotrast, Asbestoz, nitrozaminler, izoniazid, oral kontraseptifler
Safra yolu adenomu
Multipl bilier papillomatoz
Sigara kullanımı
Hepatolitiazis
Erişkin polikistik böbrek hastalığı
Tifo taşıyıcılığı

2.6.Patoloji

Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin %95'ten fazlası safra yolu epitelinden köken alan adenokarsinomlardır ve % 58'si üst , % 17'si orta ve % 18'i de alt 1/3'lük kısımdan kaynaklanır.³⁷(Şekil 9 A)



Şekil 9. A-Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin görülme bölgeleri ve yüzdeleri.²⁵ B-Makroskopik görünümleri.³⁸

Makroskopik olarak 4 tipte görülür. 1-Papiller, 2-Nodüler, 3-Skiröz, 4-Diffüz. Nodüler tip, iyi sınırlı, küçük, lümeneye doğru büyüyen lokalize kitleler şeklindedir ve daha çok proksimal ve orta duktuslarda görülür. Nodüler ve skiröz tümörler çevre dokuyu infiltre etmesi nedeniyle rezeksiyonları zordur. Papiller tümör iyi prognoza sahiptir ve distalde daha çok görülür.

Musin salgılama oranı hiler kolanjiokarsinomlar içinde %12,9 olarak rapor edilmektedir. Musin salgılayanlarda prognoz kötüdür. Musin salgılayan tümörlerde karaciğer rezeksiyonu yapılanlarda yaşam oranları daha iyidir.³⁹ Duktus boyunca longitudinal yayılım ve perinöral invazyon, kolanjiokarsinomların önemli karakteristik patolojik özelliğidir. Kolanjiokarsinomlar gland sayısı oranına göre iyi differansiye (%95), orta differansiye (%40-94) ve kötü differansiye (%5-39) olarak sınıflandırılır.⁴⁰

Hiler kolanjiokarsinomun histolojik tipleri şunlardır: karsinoma in situ, adenokarsinoma, papiller adenokarsinom, intestinal tip adenokarsinom, musinöz adenokarsinom, clear cell adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve undifferansiye karsinom.⁴⁰

2.7.Yayılım

Safra yolu kanserleri longitudinal ve vertikal invazyonun her ikisi ile infiltre olur. Mikroskopik yayılımı kolanjiografiyle gösterilen makroskopik sınırının dışındadır ve mikroskopik pozitif köken olarak tanı konulur.

2.7.1.Bilier Ağaç Boyunca Longitudinal Tümör Yayılımı

Longitudinal yayılım yüzeysel ve submukozal infiltrasyondan oluşur ve direk, lenfatik, perinöral invazyonu içerir.^{41,42}

Direk invazyonda komşu yapı ve organları invaze etme eğilimindedir. Lenfatik yayılda tümör öncelikle perikoledokal lenf nodlarına metastaz yapar. Bunu periportal, ortak hepatik arter çevresindeki lenf nodları ve posterior pankreatikoduodenal nodlar izler.⁴³ Işık mikroskopisi ile negatif olan lenf nodlarında sitokeratin 8 ve 18'e karşı antikorlar kullanılarak, atlanmış mikroskopik odaklar bulunabilir; ancak bunların prognoza etkisi yoktur.⁴⁴

Perinöral yayılım hepatik arterin etrafındaki otonom sinirler aracılığı ile olabilmektedir. Perinöral yayılım varlığında prognoz kötüdür. Perinöral yayılım diğer yayılım yollarından bağımsız bir prognostik faktördür.^{45,46}

Yüzeysel yayılım tümörün evresini değiştirmez; ancak negatif cerrahi sınır elde etmek için göz önünde bulundurulmalıdır.³⁸

Ameliyat esnasında frozen inceleme safra yolu rezeksiyon sınırını belirler. Pozitif sınır olduğu zaman R0 rezeksiyonu elde etmek ek rezeksiyon ile mümkündür.

2.7.2. Safra Yolunun Vertikal İnvazyonu

Hiler kolanjiokarsinomalar vertikal olarak hepatoduodenal ligaman içine invaze olur. Hepatoduodenal ligaman içindeki damarların perivasküler bağ dokunun temizlenmesi standart cerrahi prosedürüdür.⁴⁷⁻⁴⁹

Hiler kolanjiokarsinomalar, sağ hepatik arteri erken invaze eder; arter genellikle ana safra kanalı arkasında uzanır.

Tümör perivasküler doku invazyonu gösterirse negatif cerrahi sınır elde etmek için sağ hepatik arterin rezeksiyonu savunulur, bu nedenle sağ hepatektomi tavsiye edilir. Tümörün portal vene invazyonunda portal venin kombine rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu negatif cerrahi sınır elde etmede tedavi seçimidir.^{50,51}

2.8.Klinik Bulgular

Olgular %80-90 oranında sarılık şikayeti ile başvurur. Ek olarak kilo kaybı (%29), karın ağrısı (%20), ateş (%9) görülebilir.^{52,53} Sarılığa bağlı olarak hastaların %30'unda kaşıntı görülür. Sadece sağ hepatik duktus veya sol hepatik duktus tutulumu gibi segmental obstrüksiyon olgularında sarılık olmasa da kaşıntı tek semptom olabilir. Eğer tümör portal vene doğru yayılım göstermişse ipsilateral lobar atrofi görülebilir ve tek bulgu alkalen fosfataz yüksekliği olabilir. Tümörün preoperatif olarak yaygınlığını betimlemek cerrahi işlem için hayati derecede önemlidir.^{54,55}

Kolanjiokarsinomda bakteriel kontaminasyona bağlı kolanjit nadiren görülür. Kolanjit endoskopik veya perkutan girişim yapılan olgulardan daha sık görülür.

Hiler kolanjiokarsinomlu olgularda bakteribilia olguların %30'unda gösterilmiş olmasına rağmen ateş ya da kolanjit yaygın değildir.^{55,56,57,58,59}

Buna karşın bilier ağaç entübe edildiğinde ve stent konulduğunda, bakteribilia hastaların %100'e yakın oranında gelişir ve bu durumda kolanjit çok yaygın olarak gelişir.

Fizik muayenede sarılık sık görülür. Bilier obstrüksiyona sekonder safra kesesi genellikle dekomprese olur.

Laboratuvar testleri, ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu ile uyumludur. Total bilirubin seviyesi haftalar içinde 20 mg/dL seviyelerine çıkabilir. Kolanjiokarsinom karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk oluşturmada da gelişebilir.⁶⁰ Primer sklerozan kolanjit zemininde gelişmiş kolanjiokarsinomlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma belirgindir.

Anormal laboratuvar testleri normal safra akımının engellenmesi ve safra yolu tümörünün salgıladığı anormal maddelere bağlıdır. Alkalen fosfataz, bilirubin, gama glutamil transferaz serum düzeyi artar. Direkt bilirubin komponenti, total bilirubin seviyesinin % 50 'sinden fazlasını oluşturur.

Aminotransferaz düzeyleri biraz artabilir veya normal kalır. Uzamış obstrüksiyonlarda yağda eriyen vitaminlerin emilmemesi sonucu protrombin zamanı uzayabilir. Malign transformasyon sonucu safra ve seruma anormal maddelerin sekresyonu olabilir, bunlar spesifik değildir, malign olmayan durumlarda da görülebilir.^{61,62} CA 19 9 özellikle primer sklerozan kolanjitli kolanjiokarsinoma hastalarında yaygın kullanılır.^{63,64} Serum CA 19 9 düzeyi ayrıca hastalığın etkili tedavisini değerlendirmede ve rekürrensleri saptamada kullanılır.

Kolanjiokarsinomalarda Ca 19 9 güvenilir bir diagnostik markerdir. Mayo grubu tarafından 100 İÜ'nün üzerinde % 89 sensitif ve % 86 spesifik olarak bulunmuştur. King's College grubu Ca 19-9 ve CEA 'nın birlikte bir indeks oluşturarak kullanılmasını tavsiye etmektedirler. Safra CEA düzeyinin kolanjiokarsinomda arttığı gösterilmiştir.⁶⁵

Literatürde diğer serum markerleri çalışılmış; fakat hiçbir CA 19 9 kadar yararlı bulunmamıştır.⁶⁶

2.9.Moleküler Çalışmalar

Safra yolu tümörleri diğer gastrointestinal sistem tümörlerine göre daha az yayılma özelliğinde olmasına rağmen normal safra yolu dokusunun malign hale dönüşümü, diğer gastrointestinal sistem tümörlerinde olduğu gibi bir takım genomik mutasyonlar dizisi gerektirir. Onkogenlerdeki mutasyonların bir çeşitliliği, tümör supresör genler gibi safra yolu tümör spesmenlerinde tanımlanmıştır. Onkogen mutasyonları *Kras*, *cmyc*, *cneu*, *cerb-b2*, *cmet*, the tumor-suppressor genes p53 ve *bcl-2*'den oluşur.⁶⁷⁻⁷⁰ (Tablo 3) Mutasyonlar saptanabilir fenotipik değişikliklere neden olabilir. Örneğin; bilier epitel MUC-3 salgılamadan önce MUC-1 apomucin salgılar. Malign değişim tam tersi işleyebilir, kolanjiokarsinom anti MUC-1 ile boyanabilir.^{71,72}

Ancak diğer doku tiplerinde olduğu gibi mutasyon ve fenotipik değişiklikler malign olmayan durumlarda da görülebilir, bu klinikte rutin kullanımını önler.

Tablo 3. Kolanjiokarsinomalarda safra ve serumda salgılanan tümör antijenleri ve ürünleri

MARKER	
SAFRA	SERUM
Tümör antijen ya da ürünleri	Tümör antijen ya da ürünleri
CEA	CEA
CA 19–9	CA 19–9
CA 125	CA 50
Sialyl-Tn antigen	CA 125
Fibronectin	CA 195
Onkogen	CA 242
<i>Kras</i>	DU-PAN–2
Tümör-suppressor gen	Cytokeratin 19 fragment
p53	Sitokin
Metabolik ürünler	Interleukin–6
Lactate	Proteaz
	Tripsinogen–2
	Tripsin–2 alfa 1 antitripsin kompleks
	Peptid
	Pancreatik polipeptid

2.10.Evreleme

Hiler kolanjiokarsinomaların evrelemesinde ekstrahepatik safra yolu tümörleri için öngörülen TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.(Tablo 4.)

Ekstrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde TNM Evrelemesi Sistemi⁷³:

Primer tümör (T)

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör mukoza ve submukozada-(fibromuskler tabakayı aşmamış)

T2: Tümör perifibromusküler konnektif dokuyu invaze etmesi.(Şekil 10)

T3: Tümörün invaze etmesi: Karaciğer, safra kesesi, pankreas ve/veya aynı taraflı hepatik arter(sağ veya sol) veya portal ven.

T4: Tümörün invaze etmesi: Ana portal ven veya bilateral dalları, ana hepatik arter veya diğer yapıların kolon, mide, duodenum ya da abdominal duvar.

N:Bölgesel lenf bezi tutulumu

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok

N1: Bölgesel lenf bezi tutulumu var (Hiler, çölyak, peripankreatik, superior mezenterik nodlar)

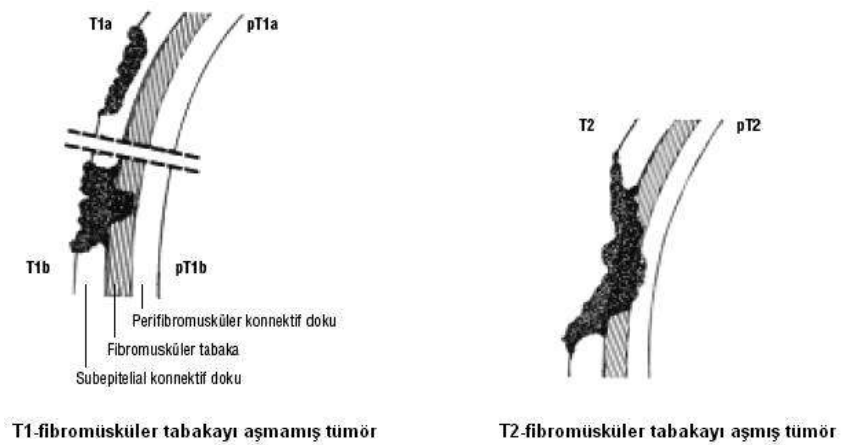
M:Uzak yayılım

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

Tablo 4. Ekstrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde Evre

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T2	N0	M0
Evre 2A	T3	N0	M0
Evre 2B	T1- T2- T3	N1	M0
Evre 3	T4	Herhangi N	M0
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

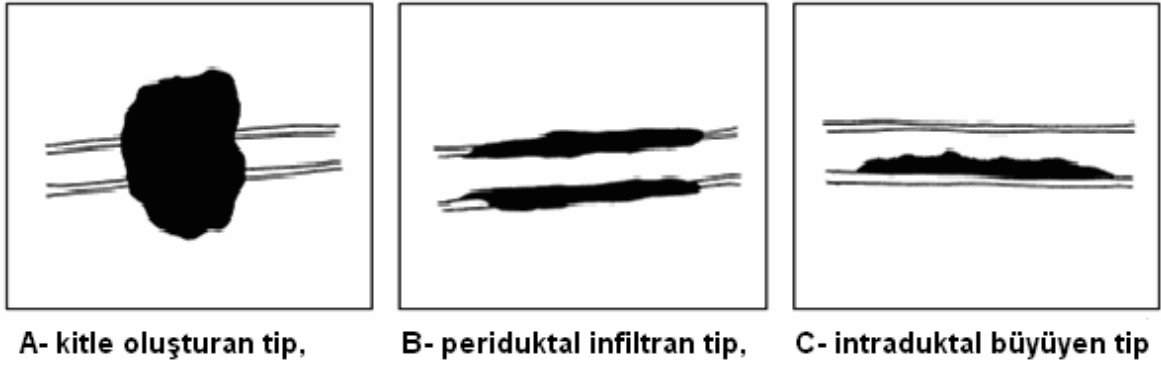


Şekil 10. Safra duktusu duvarında tümör derinliği(pT1, pT2)⁷⁴

2.11.Radyolojik Değerlendirme

Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu intrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiokarsinomları makroskopik görünümüne göre üç şekilde sınıflandırmıştır.⁷⁵(Şekil 11).

- (1) kitle oluşturan tip (nodüler)
- (2) periduktal infiltran tip (sklerozan)
- (3) intraduktal büyüyen tip (papiller-intraduktal).



Şekil 11. Japon Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu'na göre kolanjiokarsinomların morfolojik sınıflaması.

İntraduktal büyüyen (papiller-intraduktal) tip kolanjiokarsinomlar safra kanallarının lümeni içinde sınırlı kalıp mukozal yüzey boyunca yayılması, duvar invazyonu göstermemesi ve cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek kür oranı ve iyi prognoza sahip olması özellikleri ile diğer morfolojik tiplere göre farklılıklar göstermektedir.⁷⁶

Hiler kolanjiokarsinomların çoğunluğu (>70%) periduktal infiltran tiptedir.

2.11.1.Görüntüleme Yöntemleri:

Laboratuar tanıdaki tümör göstergeleri (CA 19-9, CEA, CA-125) kolanjiokarsinomalar için spesifik değildir.⁷⁷ Bu nedenle de görüntüleme yöntemleri tümörün varlığı ve yaygınlığını saptama ile tedavinin planlanmasında en önemli tanısal araçlar haline gelmektedir.^{78,79}

Görüntüleme amaç, proksimal ve distal safra yollarında tümörsüz cerrahi sınırın sağlanmasına yardımcı olmaktır. Evrelemede tek başına hiçbir görüntüleme yöntemi yeterli değildir ve birden fazla yöntemin birlikte değerlendirilmesi gereklidir.⁸⁰⁻⁸²

Kolanjiokarsinmalarda radyolojik incelemelerle şu parametreler değerlendirilmelidir:⁷⁸

- 1-Tümör yaygınlığının saptanması (Bismuth-Corlette sınıflaması)
- 2- Karaciğer infiltrasyonunun olup olmadığının değerlendirilmesi
- 3- Vasküler invazyon (özellikle portal ven ve hepatik arter) değerlendirilmesi
- 4- Lenfatik metastaz değerlendirilmesi
- 5- Uzak metastaz (karaciğer, akciğer, periton) değerlendirilmesi

Kolanjiokarsinomaların tanısında yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında transabdominal USG, CT (CT-Kolanjiografi, CT-Anjiografi), MR (MR-Kolanjiografi ve MR-Anjiografi) ve Direkt kolanjiografiler (PTK, ERCP) yer almaktadır. Daha az sıklıkta kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında ise Endoskopik USG (EUSG) ve Endoskopik USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB), Endobiliyer USG, PET veya PET/BT yer almaktadır.

2.11.2.Görüntüleme Bulguları

2.11.2.1. Kitle Oluşturan Tip

1–2 cm çaplı, safra kanalını tıkayan tek nodül şeklindedir. USG, CT ve MR incelemelerde nodüler kitle tarafından obstrükte safra kanalı ve proksimalinde safra kanallarında genişleme görülür. Obstrükte segment distalinde kanal çapı normale döner.

2.11.2.2. Periduktal İnfiltran Tip

Klatskin tümörlerin çoğunluğu (>70%) periduktal infiltran tipte tümör morfolojisi gösterir. Safra kanalı eksenini boyunca longitudinal olarak uzanırlar ve sıklıkla hem intrahepatik hem de distal ekstrahepatik safra yollarına yayılım gösterirler. Tümörle infiltre safra kanalında diffüz konsentrik kalınlaşma, lümende total veya totale yakın obliterasyona yol açtıkları gibi periduktal yağ dokuda direkt invazyon ve yoğun fibroplastik reaksiyon etkisi ile komşu damarlarda invazyona yol açabilirler. Obstrükte

kanal segmentinin proksimalinde genişleme, distalinde ise kollaps vardır. Lenf düğümlerine metastaz sıktır.⁸¹ Gerek makroskopik gerekse de kesitsel görüntüleme yöntemleri ile belirgin ve ölçülebilir boyutta bir kitle seçilemeyebilir. Bu nedenle de lokalize edilmeleri oldukça güçtür. USG inceleme ile kitlenin kendisinin görülmesi oldukça zor olup indirekt olarak tümör düzeyine kadar genişlemiş safra kanalları saptanabilir. Kanal çapındaki ani değişiklik tümörün lokalizasyonunu gösterebilir.

CT ve MR incelemelerde tümörün infiltrate ettiği safra kanalı duvarında kalınlaşma ve lümeninde obliterasyon görülür. CT ve MR ile obstrüksiyon düzeyine ek olarak vasküler invazyon, karaciğer atrofisi ve lenfadenomegali değerlendirilir. Gerek MR gerekse de çok-kesitli CT ile intravenöz kontrast madde verilerek yapılan incelemelerde arteriyel, portal ve biliyer ağaçlar kompozit görüntüler şeklinde üç boyutlu olarak görülebilmektedir.⁷⁸ Böylece tümörün biliyer ağaçtaki yerleşimi ve damarlarda oluşturduğu invazyon görülebilmektedir.

Tümörün duktal ve ekstraduktal (Karaciğer parankimi ve damarlar) yaygınlığının saptanması tek bir görüntüleme yöntemi ile mümkün olmamaktadır. Duktal yaygınlığın saptanmasında direkt kolanjiografiler, ekstraduktal yayılımın saptanmasında ise BT veya MR gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılmakta ve bu yöntemlerdeki bulgular birleştirilerek değerlendirme yapılmaktadır.⁷⁸

Duktal Yayılımın Değerlendirilmesi:

Bilier ağacın değerlendirilmesi 1-Direk kolanjiografiler (ERCP ve PTK), 2-İndirek kolanjiografiler (MR-kolanjiografi, CT kolanjiografi) ile yapılmaktadır

Opak madde verilerek yapılan direkt kolanjiografiler invaziv yöntemler olmakla birlikte güvenilirlikleri daha yüksektir. Diagnostik işlemi takiben terapötik girişime imkan verirler.

indirekt kolanjiografiler(MR-kolanjiografi, CT kolanjiografi) invaziv olmayan yöntemler olup güvenilirlikleri daha düşüktür ve terapötik girişim imkânı yoktur.

Safra yolu kanserlerinde duktal yayılımı en doğru olarak direkt kolanjiografiler (ERCP ve PTK) göstermekle birlikte, hiler kolanjiokarsinoma'larda ERCP ile obstrüksiyon proksimalindeki safra kanalları değerlendirilemediğinden, obstrüksiyon proksimaline olan duktal yayılımı en iyi PTK inceleme gösterir.

MR-kolanjiyografik incelemede, safra ağacı durağan sıvı olarak ağır T2 sekanslarda gösterilmektedir. Bu nedenle de invaziv bir yöntem olmayıp PTK incelemede opak madde ile doluş göstermeyen (tümör yaygınlığı nedeniyle izole kalmış olan) safra kanalları da MR kolanjiyografi ile görülmektedir. En büyük dezavantajı girişim yapılamamasıdır. Tümörün proksimal intraduktal yayılımının doğru olarak saptanması tek başına spiral CT ile olguların %60'ında yapılabilmektedir.^{83,84} Spiral CT ve PTK yapıp birlikte değerlendirildiğinde tümörün doğru lokalize edilme oranı %90'a erişmektedir.⁸⁵ Çok kesitli CT cihazı ile daha önce yerleştirilmiş olan drenaj kateterinden opak madde verilerek yapılan üç boyutlu CT kolanjiyografik incelemede ise tümörün duktal yayılımının %95'e varan doğrulukla yapıldığı görülmektedir.^{86,87}

Ekstraduktal Yayılımın Değerlendirilmesi; ekstraduktal parankimal yayılım, vasküler invazyon, lenfatik yayılım ve uzak metastazların saptanabilmesi için genellikle CT ve/veya MR incelemeler yeterli olmaktadır. Ancak Endoskopik USG ve PET-CT gibi yöntemler, BT ve MR incelemelerin zayıf kaldığı lenf nodu ve periton metastazlarını saptamakta tamamlayıcı olarak kullanılabilir. Vasküler invazyon yönünden altın standart yöntem dijital subtraksiyon anjiyografi olmakla birlikte CT-Anjiyografi ve MR-Anjiyografi ile olguların çoğunda doğru saptama yapıldığından bu invaziv yönetime gerek kalmamaktadır. MR inceleme ile birlikte aynı seansta yapılan MR-kolanjiyografi ve MR-anjiyografi duktal, parankimal ve vasküler invazyon yönünden değerli bilgiler vermektedir

Çok kesitli CT ile multifazik incelemelerde, aynı MR incelemede olduğu gibi, istenilen anatomik düzlemde (aksiyel, koronal, sagittal veya oblik düzlemlerde) tümörün duktal ve ekstraduktal yayılımları üç boyutlu olarak yüksek doğruluk oranlarında saptanabilmektedir.

Endoskopik USG ile eşzamanlı yapılan lenf nodu biopsileri ile preoperatif olarak nodal yayılım daha doğru olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak periton boşluğuna tümör yayılımına neden olabileceğinden tercih edilmemektedir.⁸⁸

Hiler kolanjiokarsinomlarda 18-fluorodeoksiglukoz FDG-PET'in CT ve MR incelemelere üstünlüğü olmadığı ileri sürülmektedir.^{89,90} İnflamatuvar lezyonlarda yanlış pozitiflik yönünden dikkatli olmak gerekmektedir. Ayrıca PET veya PET-BT'nin normal olması kanser tanısını ekarte etmemektedir.⁹¹

2.11.2.3. İntraduktal Polipoid Tip:

İntrahepatik yerleşimli intraduktal tip ile aynı morfolojik ve histolojik özelliklere sahiptir. Bu tümörler sıklıkla safra sistemi içinde intrahepatik ve ekstrahepatik lokalizasyonda multipl veya dissemine şeklindedir. CT incelemede karaciğer parankimine göre daha düşük dansiteli intraduktal yumuşak doku kitlesi şeklindedir. MR incelemede T1’de hipointens, T2’de hafif hiperintens sinyal özellikleri gösterir.

2.11.3.Görüntülemede Sorunlar ve Çözümleri

CT veya MR incelemeden önce yapılacak bir ERCP veya perkutan stentleme tümörün değerlendirilmesini zorlaştırır. Drenaj işlemi sonrasında tümör proksimalindeki kanaliküler genişleme ortadan kalkacağından tümörün proksimal sınırını saptamak zorlaşacak ve tutulu segment uzunluğu lokalize edilemeyecektir. Stentlerin varlığına bağlı reaksiyonel duvar boyanması oluşacak ve tümöral boyanmadan ayrımı yapılamayacağından yine tümör yaygınlığının doğru saptanmasına engel olacaktır. Ayrıca plastik veya metalik olsun, safra kanallarına yerleştirilmiş olan kateter veya stent MR incelemede istenmeyen artefaktlara da yol açacak ve değerlendirme iyice zorlaşacaktır. Bu nedenle herhangi bir endoskopik veya perkütan girişimde bulunulmadan önce CT ve MR (hatta planlanmışsa PET veya PET-BT) incelemelerin yapılması gerekmektedir.

Hiler bölgede anatomik varyasyonların sık olması radyolojik değerlendirmede yanlışla payı artırır. Bilier drenaj sonrası yöntemler tekrarlanmalıdır. Bilier drenaj öncesi ve sonrasında yapılmış olan CT ve kolanjiografik incelemelerin entegre değerlendirmesi, hiler düzeydeki anatomik karmaşıklığı ortadan kaldıracak ve tümör yaygınlığının daha doğru olarak değerlendirilmesine imkan sunacaktır.

İntraparankimal kolanjitik abselerle metastazların ayrımının yapılması sıkça görülen bir sorundur. Bu durumda biliyer drenaj sağlandıktan ve medikal tedavi ile akut enfeksiyöz evre geçirildikten sonra yeniden CT ve/veya MR incelemelerin yapılarak önceden varolan lezyonların karşılaştırılması gerekmektedir. Küçülen veya kaybolan lezyonlar abse, değişmeyen veya büyüyen lezyonlar metastaz olarak yorumlanabilir. Şüpheli lezyonlara ise görüntüleme eşliğinde biopsi yapılmalıdır.

Benign patolojilerin göz önünde bulundurulması ve ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Bunlar arasında en sık olarak taşa bağlı striktürler, tüberküloz granülomları, Fasciolia Hepatika ve primer sklerozan kolanjit yer almaktadır.^{92,93}

Hiler obstrüksiyonun bening lezyon oranları serilerde %8 ile %15 arasındadır.^{94,95}

2.11.4.Girişimsel Radyolojik İşlemler

2.11.4.1.Preoperatif Perkütan Portal Ven Embolizasyonu (PVE)

Hiler kolanjiokarsinomlarda genişletilmiş hepatektomi planlanan olgulardan kontralateral rezidiv karaciğer segmentlerini hipertrofiye etmek ve yeterli karaciğer rezervini sağlamak amacıyla çıkartılacak olan segmentlerin portal veninin embolizasyonu perkütan olarak etkili ve güvenli bir şekilde yıllardır yapılmaktadır.^{96,97} Sirotik bir karaciğer söz konusu değilse, PVE’ndan yaklaşık 3–4 hafta sonra çoğunlukla yeterli hipertrofi elde edilmektedir.

2.11.4.2.Perkütan Transhepatik Kolanjiografi (PTK)

Fluoroskopi kılavuzluğunda intrahepatik safra kanalına bir iğne ile girilerek safra ağacının filminin çekilmesi işlemidir. Safra yolu kanserlerinde yaygınlığın saptanmasında en önemli yöntemdir. Perkütan biliyer drenaj, balon dilatasyon, stent yerleştirme gibi avantajları vardır. PTK esnasında sitolojik inceleme amacıyla tümöral darlık veya obstrüksiyon düzeyinden ucu açılı kateterle aspirasyon biopsisi veya endoluminal parça kopartma biopsisi de alınabilmektedir.⁹⁸

2.11.4.3.Perkütan Biliyer Drenaj (PBD):

PTK incelemenin devamında safra kanalları içine geçici kateter yerleştirilmesi işlemine “perkütan bilier drenaj” (PBD) adı verilmektedir. Safra sistemindeki tıkanıklığın gerisine kateter koyulup safra tamamen dışarı akıtılabildiği gibi (eksternal drenaj), darlıktan distale geçilebilirse duodenuma kadar uzanan kateter ile hem bağırsağa hem dışarıya safra drenajı (internal-eksternal drenaj) da sağlanabilmektedir.

PBD işlemi mümkünse PBD-İE şeklinde yapılmalıdır, çünkü safranin fizyolojik olarak antegrad akışı ile vücudun sıvı ve potasyum kaybı önlenir. PBD işlemi hepatobiliyer cerrahi sonrası gelişen fistüllerin kapanmasında da etkilidir.

2.11.4.4.Anjiyografi

Preoperatif hepatic arteriografi ve portografi (süperior mezenterik arter veya splenik arter enjeksiyonu ile) çekilmelidir. CT anjiyografi ve MR anjiyografi direkt anjiyografinin yerini almaya adaydır.^{27,99,100}

2.11.4.5.Perkütan Kolanjioskopi

Hiler kolanjiokarsinomda cerrahi girişim planlanması için histolojik tanı şartı aranmamaktadır. Kolanjiografide yüzeysel yayılım gösteren bir tümör saptanırsa rezeksiyon sınırlarını belirlemek için kolanjioskopi yapılabilir.¹⁰¹ Müsin üreten tümörlerin sadece kolanjiyografi müsinin sebep olduğu artefaktlar sebebi ile zordur; safra yollarının kolanjiyoskop ile yıkanması ve tümörün tam yerinin ve yayılımının saptanması cerrahi girişimin planlanmasında faydalıdır.¹⁰²

2.12.Preoperatif Değerlendirme

Preoperatif değerlendirmede temel olarak rezektabilite değerlendirilir. En başta hastaların genel kondisyonu operasyon için önemlidir. Önemli komorbid durumlar, kronik karaciğer hastalığı ve/veya portal hipertansiyon genellikle rezektabiliteyi engellemektedir. İrrezektabilite kriterleri; bilateral olarak hepatic duktusların sekonder dalların üzerine kadar tutulması, ana portal venin tümör ile sarılması veya oklüzyonu, karşı taraf portal ven tutulumu ile birlikte hepatic loblardan birinin atrofisi, karşı taraf sekonder safra yollarının tutulumu ile birlikte hepatic loblardan birinin atrofisi, uzak metastaz (periton, karaciğer, akciğer) dır. Peroperatif değerlendirme rezektabilitenin 4 kritik belirleyici faktörünü göstermelidir(Burke 1998)

1-Bilier ağaç içindeki tümör yayılımı

2-Vasküler invazyon

3-Hepatik lobar atrofi

4-Metastatik hastalık.

Lobar atrofi hiler kolanjiokarsinomlu hastalarda sık gözden kaçan bir bulgudur.²⁶

Rezektabilité için değerlendirme ve evreleme; Bismuth Corlette sınıflaması bazı tümörlerin yayılımı için yararlı olmasına rağmen yaşam süresi ya da rezektabilitenin belirleyicisi değildir. TNM sınıflaması çoğunlukla patolojik kriterlere dayanır ve preoperatif evreleme için az uygulanabilir. Preoperatif olarak hastanın değerlendirilmesi ve cerrahi plan açısından TNM ve Bismuth Corlette sınıflamasının yetersizliği cerrahi uygulamada sınırlı klinik değer sağlamaktadır. Cerrahi öncesi radyolojik değerlendirme bulgularına göre yapılan Modifiye Bismuth Corlette sınıflaması, cerrahi spesmenin incelenmesinden elde edilen bulgulara göre yapılan sınıflamayı tam olarak doğru tahmin edememektedir. Otto ve ark. ları çalışmalarında (cerrahi spesmenin incelenmesi sonucu) radyolojik incelemelerin 59 olgudan 31'ini doğru olarak tahmin ettiğini bildirdiler.(%53).^{162,165}

İdeal evreleme sistemi rezektabilitéyi, hepatik rezeksiyon ihtiyacını ve yaşam süresi ile ilişkisini kusursuzca öngörebilmelidir. Burke tarafından preopeatif görüntüler kullanılarak, bilier tutulumun genişliği, vasküler tutulum ve lobar atrofi göz önünde bulundurularak preoperatif T evreleme sistemi önerildi.²⁶

2.13.Tedavi

2.13.1.Preoperatif Tedavi

Preoperatif tedavi başlıca bilier drenaj ve portal ven embolizasyonunu kapsar.

2.13.1.1.Kolanjiografi ve Bilier Drenaj

CT ve MR görüntüleri preoperatif değerlendirme için yeterli ve kolanjit yoksa drenaja gerek olmadığı bazı otörler tarafından savunulsa da ²⁷ literatürdeki hakim görüş preoperatif bilier drenaj yapılması ve kolanjiografi çekilmesidir.^{101,103,104} Bu iki nedenle önemlidir.

1) Postoperatif karaciğer yetmezliği riskinin azaltılması amacıyla bilier dekompresyon yapılması gereklidir.^{105,106}

2) Birçok anatomik varyasyon nedeniyle preoperatif safra yolları anatomisinin görülmesi ve tümörün yayılımının net olarak ortaya konması, negatif cerrahi sınırlı rezeksiyon yapılması açısından gereklidir.^{101,107,108}

Cerrahi, bilier drenaj sonrası bilirubin 2 mg/dl altında iken uygulanmalıdır.^{47,104,106} Sarılık nedeniyle bilier drenaj sonrası karaciğer fonksiyonlarının iyileşmesi 4–6 haftayı bulmaktadır.^{104,109,110}

Perkutan bilier drenajın uygulanmasında iki farklı görüş vardır. Makuuchi ve ark. ları rezeksiyon sonrası kalacak karaciğere drenaj yapmaktadırlar.^{104,111} Nimura ve ark. ları ise iki taraflı drenaj yapılmasının anatominin daha iyi anlaşılması ve kolanjit riskinin azaltılması için gerekli olduğunu düşünmektedir.¹⁰¹

Birçok çalışma, safra kontaminasyonun postoperatif enfeksiyon komplikasyonunu ve mortaliteyi arttırdığını gösterdi. Drenaj tüpünün tıkanması veya kolangiografi esnasında drene olamayan alanlara kontamine safranin itilmesi kolanjite neden olur. Bunun önemli anlamı kolanjitten korumak için sağ ya da sol duktusta tümör yayılımı varsa perkutan bilier drenaj sonrası kolanjiografi çekilmemelidir. Kolanjiografi, perkutan bilier drenaj zamanı cerrahi öncesi öğlene kadar ile sınırlanmalı; çünkü sıvı kontaminasyonu perkutan bilier drenajdan sonra 3 gün içinde gelişmektedir. Öncelikle kolanjit nedeni ne olursa olsun, tedavinin seçimi PTK veya ERCP yolları ile bilier drenajdır. Bilier tüpteki safra kültüre edilmeli ve izolasyon ve duyarlı antibiyotik rutin kontrol edilmelidir. Operasyon esnasında, kültüre hassas bir antibiyotik solusyonu abdominal kaviteye serpiştirilmelidir. Bilier drenaj yolu PTK veya ERCP olabilir. PTK'nın tek dezavantajı tümörün trakt boyunca yayılmasıdır.

ERCP ile bilier drenaj retrograd enfeksiyon ile yakından ilişkilidir, bu yüzden hiler tıkanıklık için önerilmemektedir. Bilier stent araya giren debrislerin tüp oklüzyonunu engellemek için 2 haftada bir değiştirilmelidir.¹¹² ERCP hilusu tutmuş tümörlerde anatomik detayı ortaya koymada tam yeterli değildir^{28,103} ve ciddi bir kolanjit riski taşımaktadır¹¹³. Bu sebeple PTK tercih edilmektedir

Kateter traktı boyunca tümör yayılımı perkutan bilier drenaj ile ilişkili bir problemdir ve insidansı %5-%10 arası rapor edilmiştir.^{104,114}

2.13.1.2. Preoperatif Portal Ven Embolizasyonu (PVE)

Majör hepatektomi karaciğer volümünün masif redüksiyonuna ve portal ven basıncı artımına neden olur. PVE’da amaç rezeksiyonu planlanan karaciğerde atrofi kalacak kısımda hipertrofi oluşturmaktadır.

1982 yılında Makuuchi ve ark.ları hiler kolanjiokarsinomlu olgularda geniş hepatektomi sonrası karaciğer yetmezliğinden korumak için ilk kez portal ven embolizasyonunu uyguladılar.^{96,115} Makuuchi ve ark.ları laparotomi ile ileokolik ven aracılığı ile PVE yaparken günümüzde girişimsel radyolojik yöntemler ile perkutan yolla yapılmaktadır.¹¹⁸

Preoperatif portal ven embolizasyonu uygulanırsa atrofi-hipertrofi kompleks teorisinden dolayı karaciğer volüm kayıp oranı azalır ve portal hipertansiyon tolere edilebilir. Son yayınlar hiler kolanjiokarsinomlu olgularda PVE’yi takiben majör hepatektominin güvenliğini doğruladılar.^{49,104,106,116} Karaciğer volüm oranı, PVE sonrası 2 haftada %8-12 artırılması ile korundu.^{104,117,118} Batı ülkelerinde karaciğer volümünü değerlendirme zamanı PVE sonrası 4-6 haftadır. Operasyon ile PVE arası bekleme süresi Japon yayınlarda daha kısadır.

2.13.1.3.İndosiyanin Yeşili Temizleme Testi (ICG)

Kolestazdan ve kolanjitten geçmiş karaciğerin işlevsel kapasitesinin normale döndüğünden emin olmak için kullanılan bir testtir. İntravenöz enjeksiyondan (0.5mg/kg) 15 dakika sonra ölçülen seviyenin (ICG R15) hesaplanan başlangıç seviyesi seviyesinin %10’unun altında olması durumunda hasta sirotik dahi olsa geniş karaciğer rezeksiyonu yapılabileceği öne sürülmüştür.¹¹⁹

2.13.2.Cerrahi Tedavi

Hiler kolanjiokarsinomların cerrahi tedavisinde iki önemli nokta negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon ve bilioenterik devamlılığın sağlanmasıdır.

Cerrahi işlem, tümör lokalizasyonuna ve genişliğine bağlıdır. Genel olarak Bismuth tip 1 ve 2 hastalarda, vasküler invazyon yoksa hiler safra yolu rezeksiyonu

küratif amaç için uygulanabilir. Lokal eksizyon ile negatif cerrahi sınır elde edilmesi mümkün değilse ilişkili lobun reseksiyonu gerekir. Bismuth Tip 3a ve Tip 3b tümörler en iyi sağ ve sol hepatektomi ile yönetilir. Rekonstrüksiyon tek taraflı veya iki taraflı hepatikojejunostomi ile sağlanır.

Primer tümör yalnızca orta ve ana hepatik duktusta ve yayılmadıysa en küçük radikal cerrahi tedavi olan safra yolu rezeksiyonu uygulanır ve son derece minimal invazivdir.

Sadece safra yolu rezeksiyonu planlandığında rezektabilite oranı % 15- 20 iken¹¹¹, beraberinde karaciğer rezeksiyonu planlanıldığında % 80 düzeylerine çıkmaktadır.¹⁰⁸

Ön planda safra yolu rezeksiyonu düşünen Lahey kliniği ile karaciğer rezeksiyonu düşünen Nagoya kliniği sonuçlarının karşılaştırılmış önemli farklar gözlenmiştir.¹⁰⁸

Nagoya vakalarında evrelerinin daha ileri olmasına rağmen negatif cerrahi sınır ve uzun dönem yaşam oranı daha yüksektir. Lahey kliniğinde 5 ve 10 yıllık yaşam oranı % 43 ve %0, Nagoya kliniğinde % 25 ve % 18 olmuştur. Uzun sağkalım bildirilen bütün serilerde hepatektomi oranları yüksektir.¹⁰⁸

Hiler kolanjiokarsinomda küratif rezeksiyon için en az 5 mm olanak varsa 10 mm cerrahi sınır hedeflenmelidir.⁴² Cerrahi sınır 5 mm'den az ise sağkalımının, sınırı mikroskopik olarak pozitif olan olgulara benzer olduğu sınırı 5 mm uzun olan olgularda ise sağkalımın anlamlı derecede uzun olduğu gözlenmiştir.¹⁰⁴

Geniş cerrahi sınır elde edilmesi amacı ile genellikle sağ taraflı rezeksisyonlar aşağıdaki nedenlerden dolayı tercih edilmektedir.^{42,100,120}

1-Sol hepatik kanal sağ hepatik kanaldan uzundur.

2-Sağ hepatik arter ana hepatik kanalın arkasından geçer sağ hepatik arter tutulumu siktir^{27,120}

3-Sol portal ven sağdan uzundur portal ven tutulumunda portal ven rezeksiyonu ve rekonstürüksiyonu solda daha rahat kullanılabilir.¹¹⁰

4-Portal vene embolizasyonu ile postoperatif karaciğer yetmezliği riski azaltılabilir.

Hiler kolanjiokarsinomlarda lenf nodu diseksiyonu; hepatoduodenal ligaman içindeki lenf nodları, pankreas başı lenf nodları ve hepatik arter etrafındaki lenf

nodlarını içerir. Sağkalım yararına dair bir kanıt bulunmadığından beri genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu savunulmamaktadır.^{43,121}

2.13.2.1.Hiler Kolanjikarsinomlarda Genişletilmiş Hepatektomi

Radikal ve basit olmasından dolayı hiler kolanjiokarsinom için genişletilmiş hepatektomi standart cerrahi prosedür olarak kabul edilmektedir.^{47,49,104,108,111,116}

Tümör ağırlıklı olarak sağ bölgeye ve ortaya lokalize ise genişletilmiş sağ hepatektomi tercih edilir. Sağ hepatektomi sola göre daha çok negatif sınırla ilişkili olduğu Kawasaki ve ark. ları tarafından bildirildi.¹¹¹ Genişletilmiş sol hepatektomi sol alanda dominant tümörlere uygulanır. Eğer tümör diffüz olarak pankreatik duktusa yayılmışsa eşzamanlı pankretikoduodenektomi uygulanmalıdır.¹⁰⁸

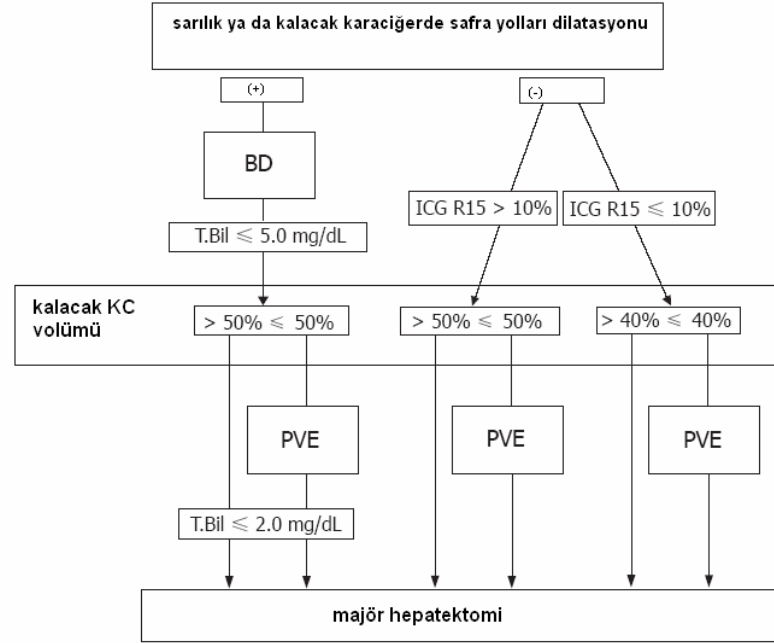
Sağ ya da sol genişletilmiş hepatektomi, hepatik parankimin masif volumu kaybindan dolayı çok geniş reseksiyonlardan biridir.^{122,123,124} Sağ ya da sol genişletilmiş hepatektomi negatif hepatik sınır elde etme açısından avantajlıdır ve negatif cerrahi sınır oranı daha yüksektir.¹²³ Yeterli cerrahi sınır elde etmede sağ lateral dalların varyasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Genişletilmiş hepatektominin operasyon riski hepatektomiden fazladır ve kalacak karaciğerde preoperatif bilier drenaj ve portal ven embolizyonu zorunludur. Shimada ve ark.ları hiler klanjiokarsinomlu genişletilmiş hepatektomi 12 serilik olguda bilier drenaj ve portal ven embolizyonu sonrası mortalite olmadığını bildirdiler.¹²³

2.13.2.2.Hiler Kolanjiokarsinom Majör Hepatektomi İçin Güvenlik Stratejisi

Seyama ve ark. ları hiler kolanjiokarsinom için preoperatif bilier drenaj (BD) ve portal ven embolizasyonu (PVE) içeren güvenlik stratejisini tanımladılar.¹⁰⁴ Eğer hastalarda sarılık kanıtları ya da kalacak karaciğerde safra yolları gösterilirse yalnızca kalacak karaciğer için bilier drenaj uygulanır. PVE endikasyonu kalacak karaciğer ve karaciğer fonksiyonlarına bağlıdır. Volüm CT volumetri ile hesaplanır.

Normal karaciğer fonksiyonlu hastalarda ICG R15 (indosiyenin yeşili temizleme testi 15.dk) değeri %10 altında, kalacak yarı karaciğer volümü % 40 altında ise PVE endikedir.

Sarılıklı ya da ICG R15 değeri %10 üzerinde hastalarda, kalacak yarı KC volümü % 50 altında ise PVE endikedir.(Şekil 12)



Şekil 12. Hiler kolanjiokarsinomda majör hepatektomi için güvenlik stratejisi algoritmi.²⁵

2.13.2.3.Hiler Kolanjiokarsinom İçin Sınırlı Rezeksiyon

Parankim koruyucu hepatektomi hiler kolanjiokarsinom için majör hepatektomiye oranla daha az invaziv bir prosedürdür. Karaciğer rezeksiyonların değişik tiplerde kullanımı, segmental, S4 + S1, S4a + S5 + S1, S1 ve geniş hiler rezeksiyona rağmen prosedürün dezavantajı tümörün safra duktusu boyunca yayılması nedeniyle pozitif sınır insidans yüksekliğidir.¹²⁵⁻¹²⁷ Diğer problemler karışık bir cerrahi işlem olması, uzun zaman alması, intraoperatif kanama ve safra duktus rekonstrüksiyonun zor olmasıdır. Sonuç olarak; hiler kolanjiokarsinom için parankim koruyucu hepatektomi yüksek risk faktörü ya da genel durumu düşük olan olgularda yararlı bir alternatiftir.

2.13.2.4.Kaudat Lobektomi Gereksinimi

Kaudat lobun reseksiyon zorunluluğu Japon otörler tarafından tanımlanmıştır.¹²⁸⁻
¹³² Nimura ve ark.ları ilk olarak hiler safra yolu kanseri için tanımladı.¹³¹ Kaudat lobun reseksiyonunun klinik yararı ilk kez Sugiura ve ark.ları tarafından tanımlandı.¹²⁹ 5 yıllık yaşam oranı kaudat lobektomi yapılanlarda %46, kaudat lobektomi yapılmayanlarda %12 dir. Genişletilmiş sol hepatektomi ve kaudat reseksiyon ile elde edilen spesmenin kolanjiyografisi incelendiğinde kaudat branşların konfluensten orgin aldığı ve çoğunlukla bu branşların invaze edildiği görülmüştür. Hiler kolanjiokarsinom vakalarının %42 ile %100 arasında değişen bir oranda kaudat lob safra yollarını tutar.^{9,10} Bu özelliğin lokal nükslerden sorumlu olduğu bildirilmiştir.⁹ Bu nedenle radikal rezeksiyon için total kaudat lobektomi yapılması gerektiği savunulmaktadır.^{9,10,101}

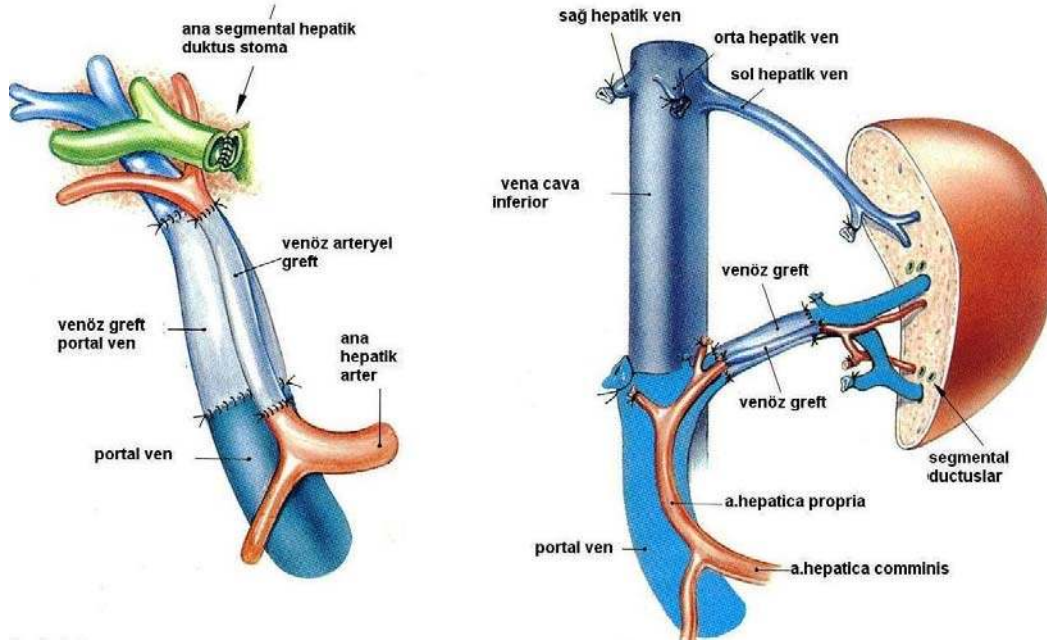
2.13.2.5.Hepatopankreatikoduodenektomi İçin Endikasyon

Klinik endikasyonu safra duktusu boyunca ve pankreas başı arkasında masif lenf nodu metastazı ve intrapancreatik ya da hepatik duktustan longitudinal tümör yayılımıdır. Masif lenf nodu metastazı iyi bir endikasyon değildir; çünkü lenf nodu metastazının varlığı kendi başına negatif prognostik faktördür. Bu olgularda postoperatif hastane mortalitesi yüksektir. Nimura ve ark.ları hepatopankreatikoduodenektomi uygulananlarda mortaliteyi %35, 5 yıllık sağkalımı %6 olarak bildirdi.¹³³ Mortalite nedenleri; karaciğer yetmezliği, pankreas kaçağı ve ana arter kanamasıdır. Bilier drenajı takiben portal ven embolizasyonu ve postoperatif karaciğer yetmezliğini önlemede gereklidir.^{104,108,111}

Bazı cerrahlar 2 aşamalı operasyonu tercih etmektedir. Pankreatik sıvı kaçağı riskini azaltmada önemli ikinci aşama eksternal drenaja alınan pankreatik duktusun rekonstrüksiyonudur. İlk olarak Miyagawa ve ark.ları tarafından 20 olgunun mortalitesiz olduğu bildirildi.¹³⁴⁻¹³⁶

2.13.2.6.Combine Vasküler Rezeksiyon ve Rekonstrüksiyon

Ana damar invazyonu önceleri irrezektabl anlamına gelirken son raporlar majör hepatektomi ile birlikte portal ven rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu uygulandığında sonuçların iyileştiğini göstermiştir.^{50,51,135,137} Neuhaus ve ark.ları portal ven rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu ile küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranını %65 olarak bildirdi.¹²⁰ Çalışma sonuçları kombine rezeksiyondaki uzun dönem yaşamın gelişimini gösterdi. İlginç şekilde makroskobik portal ven invazyonu önemli prognostik faktör iken mikroskobik invazyonun olmadığı bildirilmektedir.^{120,135} Tümör ile portal ven arasında ağır yapışıklıklar, negatif cerrahi sınır elde etmede kombine rezeksiyon ve rekonstrüksiyon gerektirir. Diğer taraftan Portal ven rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu majör hepatektomi riskini artırır. Portal ven rekonstrüksiyonu hiler kolanjiokarsinom için %10-%20 oranında bildirilmiştir. Son yayınlar portal ven embolizasyonunun mortaliteyi düşürdüğünü göstermiştir.^{104,111,116} Portal ven embolizasyonunun güvenli bir portal ven rekonstrüksiyonlu majör hepatektomide tavsiye edilmektedir. Bakiye karaciğerde hepatik arterin kombine rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonunun klinik önemi çözülmemiştir.^{50,51,104,111,135,138,139} Hepatik arterin rekonstrüksiyonunu, portal ven rekonstrüksiyonundan daha düşük sıklıkta uygulanmıştır. Çünkü hepatik arterin kombine rezeksiyonu gereksinimi çoğu kez lokal olarak ilerlemiş tümör anlamına gelir. Son yayınlarda majör hepatektomide hepatik arter rekonstrüksiyonu kabul edilebilir mortalite (% 0-8) ile güvenli bir şekilde uygulanıyor ve herhangi bir cerrahi sınırdaki tümör kalmaması durumunda savunuluyor.^{138,139} (Şekil 13.)



Şekil 13. Hiler kolanjiokarsinomda genişletilmiş sağ hepatektomi kombine hepatik arter ve portal ven rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu.¹⁴⁰

2.13.2.7.Hiler Kolanjiokarsinomda Karaciğer Transplantasyonunun Rolü

Hiler kolanjiokarsinomun yönetimininde karaciğer transplantasyonu oldukça tartışmalıdır.^{141,142} Karaciğer transplantasyonu her iki rezektabl ve irrezektabl hiler kolanjiokarsinomda uygulanabilir, ancak lenf nodu metastazı oranının yüksek oluşu bu yaklaşımın benimsenmesini sınırlamaktadır. Pichlmayr ve ark. ları 249 hiler kolanjiokarsinomlu olgunun 125'ine rezeksiyon, 25'ine karaciğer transplantasyonu uyguladılar. Rezeksiyon yapılanlar ile yaşam süresini eşit buldular.¹⁴³ Bu otörler şu sonuca vardılar; hiler kolanjiokarsinomun tedavi seçiminde karaciğer transplantasyonu evre 1 hastalara uygulanmalıdır. Klempnauer ve ark.ları 5 yıllık yaşamı karaciğer transplantasyonu geçirmiş 32 vakada %12,5 olarak rapor etti.¹⁴² Bu yayınlarda rezeksiyon yapılanlarla yaşam süresinin eşit bulunmuş olması, rekürrens oranının yüksek olması nedeniyle karaciğer transplantasyonu standart cerrahi prosedür olarak kabul görmemektedir. Son dönemlerde Heimbach ve ark. larının yaptığı dikkatli seçilmiş vakalara uygulanan çalışmada 5 yıllık yaşam süresi %82 olarak rapor edilmiştir. Karaciğer transplantasyonu unrezektabl kolanjiokarsinomlarda acil tedavi seçeneği olarak da görülmektedir.¹⁴⁴

2.13.3.Palyatif Tedavi

İrrezektabl hiler kolanjiokarsinomlu olgularda, bilier obstrüksiyon semptomlarını en aza indirmek için palyasyon gerekir. Sarılık, kaşıntı, rekürren kolanjit ve sekonder hepatik yetersizlik hem nonoperatif hem de dikkatle seçilmiş olgularda operatif olarak tedavi edilebilir. Yaşam kalitesini maksimuma çıkarmak için agresif yaklaşımı palyasyona tercih edilebilir.¹⁴⁵

2.13.3.1.Noneperatif Palyasyon

İrrezektabl tümörlü olgular ve rezeksiyon adayı olmayan olgular perkütan veya endoskopik olarak yerleştirilmiş bilier drenaja ihtiyaç duyarlar. Her iki duktal sistem tümörün lokalizasyonuna bakılmaksızın etkili bir şekilde drene edilmelidir. Eksternal drenaj tüplerinin morbiditesi ve kullanımının zor olması nedeni ile internal drenaj için her yol denenmelidir. Bilier endoprotezlerin obstrüksiyon yapan tümör boyunca yerleştirilmesi üstten ve alttan drenajı sağlar. Tümörlerin çoğunda perkütan yol etkilidir.¹⁶¹

Plastik bilier endoprotezler tıkanır, kayarsa ve yer değiştirirse rekürren sarılık ve kolanjit gelişir. Palyasyon için yeni bir girişim gerekir. Bu komplikasyonları önlemek için Wallstent gibi kendiliğinden genişleyen metalik bilier endoprotezler kullanılmalıdır. Yapılan çeşitli randomize kontrollü çalışmalar malign bilier obstrüksiyon palyasyonunda metalik stentlerin daha üstün olduğunu göstermiştir.¹⁴⁵

2.13.3.2.Operatif Palyasyon

Cerrahi eksplorasyon preoperatif olarak metastaz veya lokal irrezektabl hastalık belirtisi olmayan düşük riskli olgular için tavsiye edilir. Palyatif bypass için çeşitli metodlar tarif edilmiştir. Temelde 3 çeşit palyatif bilier drenaj prosedürü vardır.

1-Tüp koymadan internal bypass,

2-Tüp koyarak obstrüksiyon boyunca multipl delikler açmak,

3-Major bir hepatik kanala internal anastomoz. Bazen rezeksiyonlar yeterli palpasyon sağlar. Palyatif bypass seçimi tümörün lokalizasyonuna göre yapılır.

Nonrezektibl üst 1/3 hiler tümörlerinde proksimal segment III (en sık) veya segment V hepatic kanalı kullanarak proksimal hepaticojunostomi uygulanır.¹⁴⁵

2.13.3.3. Adjuvan Tedavi

Radyoterapi; safra yolu kanserinin hem primer hem de adjuvan tedavisinde kullanılabilir. Pitt ve ark.ları postoperatif radyoterapi gören ve görmeyen kolanjiokarsinomlu hastalar üzerinde prospektif bir çalışma yapmışlar ve yaşam süresinde farklılık gösterememişlerdir. Bununla birlikte küratif rezeksiyon sonrası postoperatif eksternal ve endoluminal radyoterapinin yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.¹⁴⁵

Kemoterapi; en sık 5-fluorouracil (5-FU), mitomycin C, adriamycin, cisplatin ve floxuridine radyoterapi ile veya tek başına kullanılmış ve yaşam süresini arttırmada etkili bulunmamıştır.¹⁴⁵

2.13.3.4.Fotodinamik Terapi (FDT):

Tümör hücreleri içinde biriken fotosensitizer bir ilacın (sodyum porfimer) intravenöz enjeksiyonundan 24–48 saat sonra belirli bir dalga boyundaki ışık ile fotoaktivasyonu sonucu tümör hücrelerinde ölüm oluşturulması işlemidir. Fotoaktivasyonu, perkütan veya endoskopik yolla tümöral darlık düzeyine yerleştirilen bir kateter aracılığıyla oluşturulan non-termal lazer ışığı (630 nm dalga boyunda) sağlamaktadır. Böylece yarı-seçici bir destrüksiyon, programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ile sağlanmış olmaktadır. Bu tedavi daha çok yüzeysel tümöral dokuya etkili olmakta, derine penetrasyon gösterememektedir. Bu nedenle de çoğunlukla metalik stent yerleştirilen Bismuth tip III ve IV tümörü olan hastalara (stent öncesi veya sonrası) FDT uygulanmaktadır. Elde olunan sonuçlar umut vericidir.^{146,147}Yapılan çalışmalarda FDT'nin hastaların sağkalım sürelerini uzattığını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir.^{148–150}

2.14.Klatskin Tümörlerini Taklit Eden Durumlar

Hiler kolanjiokarsinom tanısıyla cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların piyesleri incelendiğinde % 15'e varan sıklıkta adenokanser saptanmadığı bildirilmiştir. Konulan tanılar granüler hücreli tümör primer sklerozan kolanjit ve idiopatik enflamatuvar darlık ve nadiren koledokolitiazistir.^{151,152}

2.15.Kısa ve Uzun Dönem Sonuçlar

Hiler kolanjiokarsinomun rezeksiyon oranı serilerde %40–60 arasında değişmektedir.

Lokal rezeksiyonun mortalitesi (%8) majör hepatektomi mortalitesinden (%15) daha düşüktür ancak karaciğer rezeksiyonda rezektabilite oranı artmaktadır. Son serilerde morbidite %30–50, mortalite %10 altındadır.^{24,27,54,58,143,153-155} Hiler kolanjiokarsinomalarda hepatektomi mortalitesi diğer hastalıklar için yapılan hepatektomi mortalitesinden daha yüksektir, bu durum preoperatif dönemdeki bilier stentle ilişkili enfektif komplikasyonlardandır. Karaciğer yetmezliği postoperatif dönemdeki ölümün ilk nedenidir.¹⁸

Küratif rezeksiyonda (R0) ortalama sağkalım oranı 1. yılda % 67–80, 5. yılda %9–28 arasında, geniş serilerde %20 üzerinde raporlanmaktadır. Küratif rezeksiyon (R0) sonrası ortalama sağkalım 19–35 ay arasındadır. Negatif cerrahi sınır uzun dönem sağkalımda kritik öneme sahiptir.5 yıllık sağkalım oranları negatif cerrahi sınırlı rezeksiyonda %24–43 oranında raporlanmıştır. Aksine 5 yıllık sağkalım oranları pozitif cerrahi sınırlı rezeksiyonda %15'tir.^{27,37,54,55,58,108,141,143,153–155}

Uzunsürelili sağkalım üzerine birçok faktörün etkisi araştırılmış en önemli faktörün negatif cerrahi sınır olduğu gösterilmiştir.R0 rezeksiyon ile hepatektomi arasında oldukça yakın ilişki birçok seride gösterildi.^{26,57,153,156}

Yüksek mortalite oranları ve postop karaciğer yetmezliği majör hepatektominin dezavantajıdır. Bilier drenaj yalnızca postop karaciğer yetmezliğini düşürmez, majör hepatektominin mortalitesinide düşürür. Postop karaciğer yetmezliği oranı portal ven embolizasyonu yapılmayanlarda %10–20 iken portal ven embolizasyonu yapılanlarda yaklaşık olarak sifıra yakın orandadır. Portal ven embolizasyonu yalnızca karaciğer

yetmezliğini azaltmaz, hepatik fonksiyonel rezerv oluşturarak da mortalitenin düşmesini sağlar. Küratif rezeksiyon R0, lenf nod metastazı negatif, tümör 2 cm den küçük, iyi differansiye ve erken evre tümör, rezeksiyon sonrası olumlu prognostik faktör olarak rapor edilir.^{27,36,49,111,120,157,158}

Küratif rezeksiyon başarılı ise vasküler rezeksiyon bir prognostik faktör değildir.^{52-53,152} Hepatektomi ile kombine pankreatikoduodenektominin hasta sağkalımına önemli etkisi görülmedi.^{11,104}

Lenf nodu metastazı olan hastalarda uzun dönem sonuçlar düşüktür. Geniş lenf nodu diseksiyonu uygulanması uzun dönem sonuçları değiştirmemiştir.³⁴

Perinöral invazyon kötü prognostik faktördür. Perinöral invazyon yapmamış tümörlerin sağkalım oranları daha yüksektir.^{101,151}

Portal ven rezeksiyonu yapılan olgularda 5 yıllık sağkalım daha düşüktür(%6) ancak inoperabl olgularda anlamlı derecede yüksektir.^{101,110} 2000–2006 yıllarında R0 küratif rezeksiyon yapılan çalışmaların değerlendirilmesinde; 1.yılda sağkalım oranı %44–100, 3.yılda %21–80, 5.yılda %8–45 arasında değişmektedir.¹⁵⁹ (Tablo 5)

Tablo 5. Küratif rezeksiyon sonrası sağkalım oranları (2000–2006).¹⁵⁹

Otörler	Rez.sayısı	Sağkalım oranları (%)		
		1 yıl	3 yıl	5 yıl
Silva ve ark.	45			
R0* rezeksiyon		83	58	41
R1 rezeksiyon		71	24	24
Jarnagin ve ark.				
Papiller	25	100	80	45
Noduler-sklerozan	81	85	45	30
Otto ve ark.	43	90	46	
Kondo ve ark.	40			40
Rea ve ark.	46	80	39	26
Ebata ve ark.				
Portal ven rezeksiyonlu	52			9,9
Portal ven rezeksiyonsuz	108			36,8
Neuhaus ve ark.	133			
R0 rezeksiyon	80	70	42	36
Capsusotti ve ark.	36		40,8	27,2
Munoz ve ark.				
Portal ven rezeksiyonlu	10	60	22	22
Portal ven rezeksiyonsuz	18	70	47	38
Nagino ve Nimura	58		23	8
Bathe ve ark.	19		47	
Figueras ve ark.	20	44	21	21
Havlik ve ark.	29			20
Tabata ve ark.	75	56,4	30,5	22,5
Nimura				
Bilier rezeksiyon	8	64	31	16
Bilier ve KC rezeksiyonu	100	75	43	26
Gazzaniga ve ark.	46	68	30	17,5
Tsao ve ark.				
Nagoya kohort	122			25
Lahey kohort	25			43

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Nisan 1996 - Ağustos 2007 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde hiler kolanjiokarsinom tanısı ile cerrahi rezeksiyon uygulanan olgular retrospektif olarak incelendi.

Preoperatif değerlendirmede rezektabl olarak kabul edilip cerrahi rezeksiyon uygulanan 40 olgu çalışmaya alındı.

Olguların yaşı, cinsiyeti, başvuru şekli, semptomları ve süreleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları (kan sayımı, bilirubin, alkalen fosfataz, gama glutamil transpeptidaz, CA 19 9), radyolojik incelemeleri, bilier drenaj ve süreleri, uygulanan rezeksiyon tipi, histopatolojik inceleme bulguları (grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, serozal infiltrasyon, lenf nodu metastazı, komşu organ invazyonu), yatış süreleri, erken postoperatif ve geç dönem takipleri değerlendirildi.

Olguların başvurusunda özgeçmişleri, dış merkezdeki takipleri, kolelitiazis ve koledokolitiazis sıklığı incelendi. Semptomlarda sarılık ve süresi ile sarılığa eşlik eden diğer semptomlar incelendi.

Başvuru anında bütün olgulara, PA akciğer grafisi ve EKG çekildi. Tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler çalışıldı.

Peoperatif dönemde radyolojik değerlendirmede USG, CT, MR kullanıldı. Tümörün safra yollarındaki yaygınlığının ve rezeksiyon sınırlarının değerlendirilmesi için PTK, ERCP, T tüp kolanjiografi ve MR kolanjiografi kullanıldı. Preoperatif dönemde vasküler tutulum MR angiografi ve Doppler USG ile değerlendirildi. Sintigrafi postoperatif dönemde bilioenterik anastomozdan geçişi değerlendirmek amacıyla çekildi.

Preoperatif hazırlık döneminde bilier drenaj perkutan internal eksternal kateter, endoskopik kateter ve T tüp ile sağlandı. Preoperatif dönemde kolanjit gelişen olgularda kolanjitin yatışması beklendi.

Preoperatif dönemdeki radyolojik incelemeler doğrultusunda, operasyon bulguları ve operasyon esnasındaki histopatolojik incelemelere göre negatif cerrahi sınırlar belirlenerek rezeksiyon uygulandı.

Olgular preoperatif radyolojik bulgular, peroperatif bulgular ve postoperatif histopatolojik inceleme sonrasında “TNM” evreleme sistemine göre evrelendirildi,

“Modifiye Bismuth Corlette Sınıflaması” ve “Burke T Evreleme Sistemi” ne göre sınıflandırıldı.

Modifiye Bismuth Corlette sınıflaması hem preoperatif dönemde radyolojik bulgulara göre hem de operasyon esnasında histopatolojik incelemeye göre yapıldı ve doğru tahmin etme oranı araştırıldı.

Operasyon esnasındaki bulgularla elde edilen Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre Tip1 olgulara yalnızca safra yolu rezeksiyonu, Tip3a olgulara sağ hepatektomi, Tip3b olgulara sol hepatektomi uygulandı. Tüm olgularda bilioenterik anastomoz R N Y Hepatikojejunostomi ile sağlandı.

Cerrahi girişim sonrası ilk 30 günde meydana gelen komplikasyonlar erken dönem morbidite, ölümler erken dönem mortalite olarak kabul edildi. İlk 30 günden sonraki komplikasyonlar ve ölümler geç dönem morbidite ve mortalite olarak kabul edildi.

Postoperatif dönemde kemoterapi uygulanan olgular belirlendi.

Olgular postoperatif dönemde aylık, 3 aylık ve 6 aylık dönemlerde takip edildi. Poliklinik kontrollerinde laboratuvar ve radyolojik incelemeleri yapıldı. Olguların uzun dönem takiplerinde lokal ve uzak rekürrensleri ve süreleri değerlendirildi.

Yaşam süreleri ve yaşam süresi üzerine etkili faktörler değerlendirildi. Yaşam süreleri üzerine etkisi araştırılan faktörler şunlardır: rezeksiyon tipi (yalnızca safra yolu rezeksiyonu, safra yolu rezeksiyonu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu), kaudat lobektomi, cerrahi sınırda mikroskobik tümör varlığı, tümör grade, evre, tümör derinliği (serozal infiltrasyon-T), lenf nodu metastazı (pN), lenfatik invazyon, vasküler invazyon, perinöral invazyon ve karaciğer invazyonu.

Bulunan sonuçların istatistiksel analizi için SPSS/PC program paketi kullanıldı. Yaşam analizinde Kaplan-Meier yöntemi ile cox analiz kullanıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 olgunun demografik bilgileri değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması $54,7 \pm 10,2$ yıl (32–82 yıl) olup 25'i erkek, 15'i kadın ve kadın / erkek oranı 0,6 idi. 36 olgunun dış merkezlerde tıkanma sarılığı ile araştırıldıktan sonra sevk edildiği, 4 olgunun kliniğimize direk başvurduğu tespit edildi.

Dış merkezlerde tıkanma sarılığı ile izlenen 9 olgu operasyona alınmış kolesistektomi uygulanmış, 6 olguda ameliyat esnasında porta hepatitisde kitle saptanmış, 1 olgu inoperabl kabul edilmiş ve palyatif ameliyat uygulanmış, 5 olgu kolanjit nedeniyle takip edilmiş, 6 olguya ERCP uygulanmış, 3 olguda ERCP ile taş çıkarılmış, 1 olguda ERCP sürüntüsü malign olarak raporlanmış ve 3 olguya ERCP sonrası endoskopik stent konulmuştu. 2 olgu preopeatif değerlendirmede inoperabl kabul edilip perkutan internal stent konulmuş, stentlerin tıkanması ve kolanjit gelişmesi üzerine kliniğimize gönderilmişti.

Toplam 3 olgu dış merkezde irrezektabl olarak kabul edilmiş;1 olguya operatif palyasyon, 2 olguya palyatif stent uygulanmıştır. Palyatif operasyon uygulanan olgu postop genel durum bozukluğu nedeniyle stent uygulanan olgular ise stent disfonksiyonu sonrası kolanjit gelişmesi üzerine kliniğimize sevk edilmişti.(Tablo 6.)

Tablo 6. Tıkanma sarılığı ile dış merkezlerdeki izlenen olguların bulguları

	Olgu n	Yüzde %
Kolesistektomi	9	22,5
Porta hepatitisde kitle görme	6	15
Kolanjit	5	7,5
Koledokolitiazis	3	7,5
İnoperabl kabul edilen	3	7,5
Palyatif stent	2	5
Palyatif cerrahi	1	2,5
ERCP sürüntüsü malign	1	2,5

Olguların özgeçmiş incelemelerinde; 7 olgunu özgeçmişinde özellik yoktu, 13 olguda geçirilmiş kolesistektomi, 5 olguda geçirilmiş kolanjit (2 olguda ERCP sonrası gelişmiş), 7 olguda sigara kullanımı, 3 olguda Diabetes Mellitus, 2 olguda hipertansiyon, 2 olguda astım hikâyesi mevcuttu.

Sarılık 39 olguda (%97,5) görüldü ve en sık semptomdu. Sarılık görülmeyen bir olgu karın ağrısı ve kilo kaybı ile başvurdu. Sarılık 17 olguda (%42,5) tek semptom olarak, 23 olguda (%57,5) diğer semptomlar ile [kaşıntı 14 olguda (%35), karın ağrısı 13 olguda (%32), idrarda koyulaşma 5 olguda (%12,5), kilo kaybı 3 olguda (%7,5)] birlikte görüldü. (Tablo 7) Ortalama sarılık süresi 15,6 gün (3-60 gün) olarak hesaplandı.

Tablo 7. Semptomlar ve görülme sıklığı.

Semptomlar	Hasta sayısı (n)	Görülme sıklığı (%)
Sarılık	39	% 97,5
Kaşıntı	14	% 35
Karın ağrısı	13	% 32
İdrarda koyulaşma	5	% 12,5
Kilo kaybı	3	% 7,5

Fizik muayenede; 39 olguda sarılık (%97,5), 2 olguda hepatomegali, 2 olguda sağ üst kadranda hassasiyeti görüldü.

Laboratuvar incelemede, 40 olgunun preoperatif dönemindeki ortalama değerleri Tablo 8’de sıralanmıştır.

Tablo 8. Preoperatif dönemde ortalama laboratuvar değerleri (Referans aralık parantez içindedir)

Wbc (4,3–10,3 u/L)	6600±2742	Total protein (6,6–8,7 g/dL)	6,7±0,4
Hct (%39–50)	34,7±4,2	Albumin (3,4–4,8 g/dL)	3,1±0,2
Trombosit (156–373 u/L)	285±74	Total bilirubin (<1 mg/dL)	13,9±9,2
BUN (5–20 mg/dL)	16,6±3,4	Direk bilirubin (0–0,2 mg/dL)	9,9±7,7
Cr (0,8–1,2 mg/dL)	0,8±0,2	ALP (5–270 U/L)	1329±937
Na (135–145 mmol/L)	135±3	GGT (0–50 U/L)	497±357
K (3,5–5,1 mmol/L)	3,9±0,2	SGOT (<40 U/L)	72±24
CA 19 9 (0–37 U/mL)	443±851	SGPT (<41 U/L)	80±25

6 olguda AntiHbsAg (+), bunların 4'üne AntiHbcAg (+) liği eşlik ediyordu.

Preoperatif dönemde ve bilier drenaj sonrası bilirubin değerleri Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Preoperatif dönemde ve bilierdrenaj sonrası ortalama bilirubin değerleri

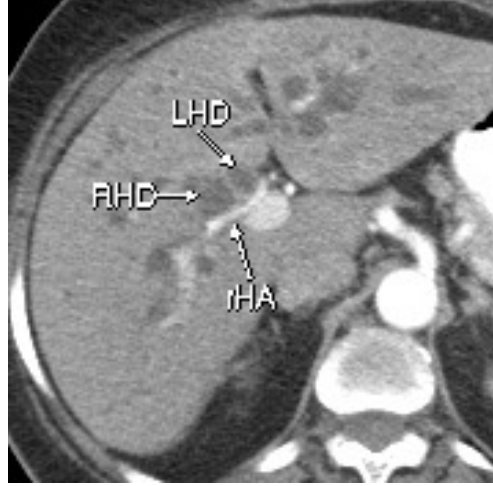
	Preoperatif dönem (Ortalama)	Bilier drenaj sonrası (Ortalama)
Total bilirubin (<1 mg/dL)	13,9±9,2 mg/dL	3,3±2 mg/dL
Direk bilirubin (0-0,2 mg/dL)	9,9±7,7 mg/dL	1,8±1,5 mg/dL

PREOPERATİF RADYOLOJİK İNCELEMELER

Preoperatif radyolojik değerlendirmede USG, CT, MR, MR Kolanjiografi, MR Anjiografi, ERCP, Doppler USG, PTK, T-TÜP Kolanjiografi, Sintigrafi kullanıldı. Bilier drenaj; PTK sonrası internal eksternal kateter, ERCP sonrası endoskopik kateter ve T-Tüp ile sağlandı.

USG bulgular: Preoperatif bütün olgulara uygulandı. 37 olguda intrahepatik safra yollarında dilatasyon, 11 olguda kolelitiazis, 6 olguda porta hepatiste kitle (%15), 2 olguda hidropik safra kesesi ve 1 olguda intrahepatik mikrokalsifikasyonlar görüldü.

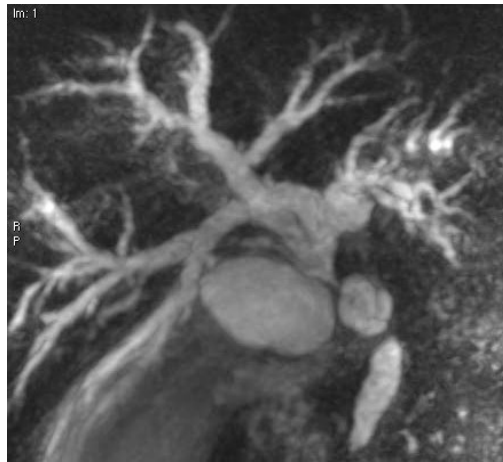
CT bulguları : İntrahepatik safra yollarında dilatasyon 37 olguda, 21 olguda (% 52,5) porta hepatiste kitle, 5 olguda hepatoduodenal ligaman yağ dokusunda obliterasyon, 1 olguda karaciğerde şüpheli metastatik kitle, 2 olguda kolanjitik abse, 4 olguda portal ven invazyon şüphesi, 1 olguda hepatik arter invazyon şüphesi, 2 olguda hepatomegali, 1 olguda karaciğer sağ lob atrofisi, 3 olguda karaciğer sol lob atrofisi, 4 olguda porta hepatitis de lenfadenopati görüldü. Şekil 14'te safra yolu duktuslarında kalınlaşma görülen radyolojik değerlendirmede Bismuth Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olarak sınıflandırılan olgumuzun CT görüntüsü görülmektedir.



Şekil 14. Bismuth Corlette Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olgumuzda safra duktuslarında kalınlaşma görülen CT görüntüsü.

MR, MRCP, MR Angiografi Bulguları

Hastanemizde geç faaliyete girmesi nedeniyle MR, MRCP ile MR angiografi 14 olguya çekildi. Daha önce drenaj kateteri konulmuş olan olgulara uygulanmadı. İntrahepatik safra yollarında dilatasyon 13 olguda, porta hepatisde kitle 12 olguda (%86) görüldü. 13 olgunun MR angiografi bulguları normaldi, 1 olguda portal vende invazyon şüphesi vardı. Bu olguda daha sonra ameliyatta portal venin normal olduğu görüldü.(Şekil 15)



Şekil 15. Bismuth Corlette Tip 2 hiler kolanjiokarsinom olgumuza ait MR kolanjiografi görüntüsü.

Porta Hepatisde Kitle Görme:

Porta hepatisde kitle görünümü USG de 6 olguda (%15), CT de 21 olguda (%53), MR ve MRCP de 14 olgunun 12'sinde (%86) görüldü.(Tablo 10)

Tablo 10. Porta hepatisde kitle görme yüzdesi.

Uygulanan yöntem	Uygulanan olgu n	Kitle görülen olgu	Kitle görme yüzdesi
USG	40	6	%15
CT	40	21	%53
MR ve MRCP	14	12	%86

Doppler USG:

Vasküler yapıları değerlendirmek için yapılan Doppler USG 25 olguya çekildi, 24 olgu olarak raporlandı. Portal ven kalibrasyonunda azalma 1 olguda görüldü ve dıştan bası veya invazyon ayrımı yapılamadı. Bilier stenti olması nedeniyle MR çekilemeyen olguda ameliyatta portal ven normaldi.

ERCP: Preoperatif dönemde tanısal amaçlı 4'ü dış merkezde olmak üzere 14 olguya uygulandı. İntrahepatik safra yollarına kontrast geçişi 8 olguda görüldü, 6 olguda intrahepatik safra yolları görüntülenemedi. Sfinkterotomi sonrası ana hepatik kanaldan taş 2 olguda çıkarıldı. ERCP sürüntüsü 1 olguda malign olarak raporlandı.

PTK: PTK 31 olguya uygulandı, 11 olguda malign darlıktan kontrast geçişi olmazken 20 olguda kontrast geçişi oldu. Eksternal drenaj kateteri 17 olguya, eksternal-internal drenaj kateteri ise 14 olguya uygulanarak bilier drenaj sağlandı. Tanısal amaçlı aspirasyon biopsisi uygulanan 1 olgunun histopatolojik sonucu benign olarak raporlandı.(Şekil 15)

Safra yolları görüntüleme

Tüm olgularda safra yolları görüntülendi.31 olguda PTK, 5 olguda ERCP, 4 olguda T tüp kolanjiografi ile görüntülenme sağlandı.(Tablo 11)(Şekil 16)

Tablo 11. Safra yolları görüntülemeye kullanılan yöntemler

Safra yolları görüntüleme	Olgu sayısı n=40	Yüzde %
PTK	31	%77,5
ERCP	5	%12,5
T Tüp kolanjiografi	4	%10



Şekil 16. Bismuth Tip 1 olgumuzun PTK görüntüsü.



Şekil 17. Bismuth Tip 1 olgumuza ait ERCP görüntüsü.

Bilier drenaj:

Bilier drenaj 36 olguya uygulandı. 31 olguda PTK sonrası perkutan kateterizasyonla, 1 olguda endoskopik kateterizasyonla (ERCP), 4 olguda T tüp ile drenaj sağlandı. Bilier drenaj 4 olguda uygulanamadı. PTK ve ERCP’de kateterizasyon başarılı olunamadı. Uygulanmayan olgularda total/direk bilirubin 3/2 mg/dl altındaydı. PTK uygulanan 31 olguda, eksternal drenaj 17 olguda, eksternal ve internal drenaj 14 olguda uygulandı. (Tablo 12)

Tablo 12. Bilier drenaj yöntemleri ve uygulanma sıklığı.

Bilier drenaj yöntemi	Olgu n=36	Yüzde %
Perkutan Tanshepatik Kateterizasyonu (PTK)	31	%86
T TÜP	4	%11
Endoskopik Kateterizasyon (ERCP)	1	%3
Toplam	36	%100

Ortalama bilier drenaj süresi 11, 8 gün (3–32 gün) olarak hesaplandı.

Perkutan transhepatik kateterizasyona bağlı gelişen komplikasyonlar

Perkutan transhepatik kolanjiografi sonrası kateterizasyon 31 olguya uygulandı, 11 olguda (%35) komplikasyon görüldü. Görülen komplikasyonlar Tablo 13’te sıralanmıştır.

Tablo 13. Perkutan transhepatik kateterizasyona bağı gelişen komplikasyonlar ve görölme sıklığı

	Olgu n	Yüzde %
Kolanjit	4	%36
Kateterde tıkanıklık	3	%27
Safra kesesi perforasyonu	1	%9
Kateterden batın içine safra kaçağı	1	%9
Pankreatit	1	%9
Kateter giriş yerinden safra kaçağı	1	%9
Toplam	11	%100

Kolanjit gelişen olgularda kültürde *Acinetobacter Baumannii*, *E.Coli*, *Klebsiella pneumonia* ve *Staph. aureus* üredi.

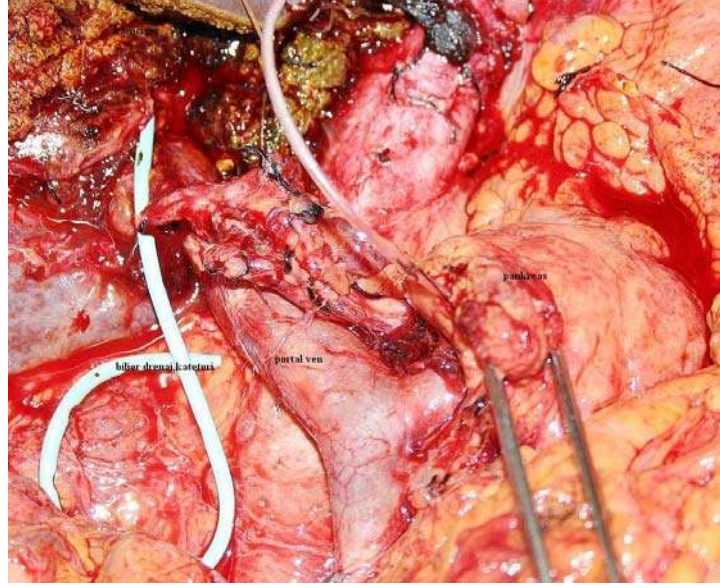
Sintigrafi

Postoperatif dönemde bilioenterik anastomozu değerlendirmek amacıyla bütün olgulara uygulandı. Anastomoz kaçağı 5 olguda sintigrafi ile doğrulandı. Diğer olgularda hepatik eksresyon ve bilier geçiş normaldi.

Cerrahi İşlem

Bütün olguların ameliyat esnasında frozen ile negatif cerrahi sınırları belirlendi.

Yalnızca safra yolu rezeksiyonu 15 olguya, karaciğer rezeksiyonu ile birlikte safra yolu rezeksiyonu 25 olguya uygulandı. Karaciğer ve safra yolu rezeksiyonu ile birlikte; ek olarak pankreatikoduodenektomi 1, antrektomi 1, kaudat lobektomi 10 olguya uygulandı. Kaudat lobun patolojik incelemesinde 3 olguda tutulum mevcuttu. Rezeksiyon sonrası safra yolu rekonstrüksiyonu bütün olgularda R N Y hepatikojejunostomi ile sağlandı. Şekil 18’de hepatopankreatikoduodenektomi uygulanan olgumuza ait rezeksiyon görüntüsü görölmektedir.



Şekil 18. Hepatopankreatikoduodenektomi uygulanan olgumuza ait rezeksiyon görüntüsü

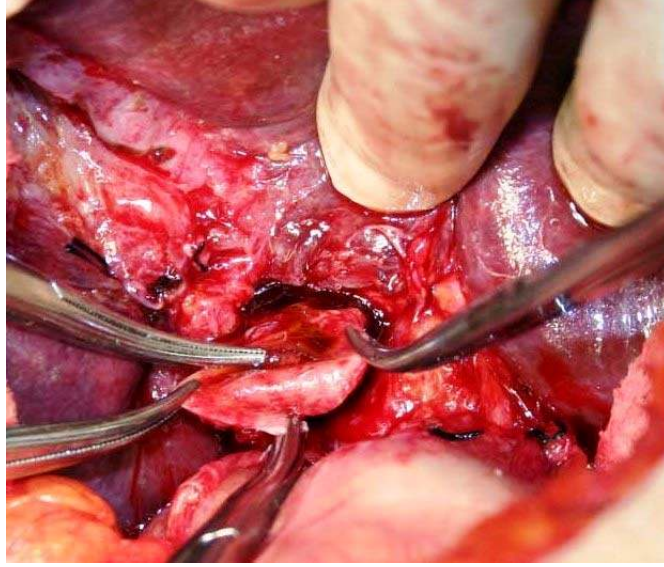
Uygulanan karaciğer rezeksiyon tipleri:

Sağ hepatektomi (5 olgu), sol hepatektomi (6 olgu), genişletilmiş sağ hepatektomi (3 olgu), genişletilmiş sol hepatektomi (1 olgu), genişletilmiş sol hepatektomi ve kaudat lobektomi (1 olgu), sol hepatektomi ve kaudat lobektomi (9 olgu) uygulandı. Karaciğer rezeksiyon tipleri ve Bismuth Corlette sınıflamasına göre olguların sınıflanması ve dağılımını Tablo 14’de görülmektedir.

Tablo 14. Karaciğer rezeksiyon tipleri ve Bismuth Corlette sınıflamasına göre olguların sınıflanması ve dağılımı

Rezeksiyon tipleri	Bismuth Corlette sınıflaması		
Uygulanan rezeksiyon	Tip 1 (n=15)	Tip3a (n=8)	Tip 3b (n=17)
Yalnızca safra yolu rezeksiyonu	15		
Sağ hepatektomi		5	
Sol hepatektomi			6
Genişletilmiş sağ hepatektomi		3	
Genişletilmiş sol hepatektomi			1
Genişletilmiş sol hepatektomi ve kaudat lobektomi			1
Sol hepatektomi ve kaudat lobektomi			9

Şekil 19’da Bismuth tip 3b olgumuzda hiler bileşkede papiller tipte tümör görülmektedir. Ameliyat esnasında çalışılan frozen sonucunda tümörün sol hepatik duktusa mikroskobik uzanım gösterdiği görüldü. Sol hepatektomi uygulandı.



Şekil 19. Bismuth Tip 3b olgumuzda hiler bileşkede papiller tipte tümör

HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Olguların histopatolojik tanısı kolanjiokarsinom olarak raporlandı.1 olguda musinöz tip, 1 olguda squamöz hücreli tip görüldü.

Histopatolojik grade değerlendirmede; 9 olgu grade 1, 22 olgu grade 2, 9 olgu grade 3 olarak değerlendirildi.

Tümörün safra yolu serozasına infiltrasyonu 29 olguda görülürken (pT2), 11 olguda serozal infiltrasyon görülmedi (pT1) tümör mukoza ve submüzaya sınırlıydı.

Hiler lenf nodu metastazı (N1) 9 olguda görülürken, 31 olguda lenf nodu tutulumu görülmedi(N0).

Uzak metastaz hiçbir olguda görülmedi.

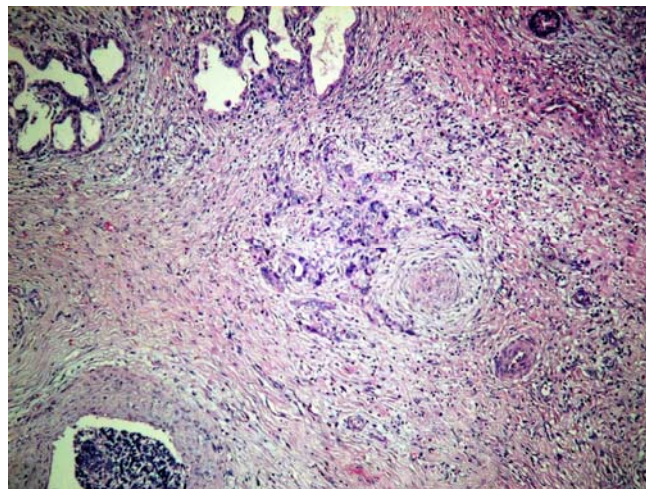
Perinöral invazyon 22 olguda, vasküler invazyonu 10 olguda, lenfatik invazyon 7 olguda görüldü.(Şekil 20)

Histopatolojik incelemede 14 olguda karaciğer invazyonu, 1 olguda antrum invazyonu, 1 olguda pankreas invazyonu görüldü.

Parafin blok incelemelerinde 5 olguda cerrahi sınırdaki mikroskopik tümör odakları görüldü. 35 olguda R0 rezeksiyon, 5 olguda R1 rezeksiyon gerçekleşti. Cerrahi sınırdaki mikroskopik tümör odakları yalnızca safra yolu rezeksiyonu uygulanan 4 olguda (%26), birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulanan 1 olguda (%4) görüldü. (Tablo 16)

Tablo 15. Histopatolojik inceleme bulguları.

	Olgu n	Yüzde
Grade 1	9	%22,5
Grade 2	22	%55
Grade 3	9	%22,5
Serozal infiltrasyon	29	%72,5
Lenfatik invazyon	7	%17,5
Vasküler invazyon	10	%25
Perinöral invazyon	22	%55
Lenf nodu metastazı	9	%22,5
Karaciğer invazyonu	14	%35
Antrum invazyonu	1	%2,5
Pankreas invazyonu	1	%2,5
Cerrahi sınırdaki tümör	5	%12,5



Şekil 20. Perinöral invazyon ve lenfovasküler tümör trombusları görülen hilar kolanjiokarsinom olgumuz.

Sınıflama

Olgular Modifiye Bismuth Corlette sınıflaması ve Burke T evreleme sistemine göre sınıflandırıldı.

Modifiye Bismuth Corlette sınıflaması hem preoperatif dönemde radyolojik bulgulara göre hem de operasyon esnasında histopatolojik incelemeye göre yapıldı. Preoperatif radyolojik değerlendirmede Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre 10 olgu Tip 1, 14 olgu Tip 2, 4 olgu Tip 3a, 12 olgu Tip 3b olarak sınıflandırıldı. Cerrahi esnasında frozen incelemede sonrası 15 olgu Tip 1, 8 olgu Tip 3a, 17 olgu Tip 3b olarak sınıflandırıldı. Preoperatif radyolojik değerlendirme 40 olgunun 22'sinde sınıflamayı doğru tahmin etti.(%55). Preoperatif radyolojik incelemelere göre yapılan Bismuth Corlette sınıflamasının cerrahi esnasında frozen incelemeye göre doğruluğu ve olguların dağılımı Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16. Preoperatif radyolojik incelemelere göre Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasının cerrahi esnasındaki frozen incelemeye göre doğruluğu ve olguların dağılımı.

Preoperatif radyolojik değerlendirme	Cerrahi spesmenin histopatolojik incelenmesi			
	Tip 1 (n=15)	Tip 2 (n=0)	Tip 3a (n=8)	Tip 3b (n=17)
Tip 1	7 olgu		1 olgu	2 olgu
Tip 2	8 olgu		4 olgu	3 olgu
Tip 3a			3 olgu	
Tip 3b				12 olgu

Burke T evreleme sistemine göre 23 olgu T1, 4 olgu T2, 13 olgu T3 olarak sınıflandırıldı.(Tablo 17)

Tablo 17. Burke T evreleme sistemine göre olguların dağılımı

	Olgu n	Yüzde
T1	23	%57,5
T2	4	%10
T3	13	%32,5

Evreleme

Olgular ekstrahepatik safra yolu kanserleri için TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi.(Tablo 18.)

Tablo 18. Tüm olguların TNM sistemine göre evrelemesi

	Olgu n	Yüzde %
pT1	9	%22,5
PT2	15	%37,5
pT3	15	%37,5
pT4	1	%2,5
pN0	31	%77,5
pN1	9	%22,5
M0	40	%100
M1	0	%0
Evre 1a	6	%15
Evre 1b	12	%30
Evre 2a	12	%30
Evre 2b	9	%22,5
Evre 3	1	%2,5

Kemoterapi

Postoperatif dönemde 20 olgu onkoloji kliniği tarafından kemoterapi programına alındı.

Anatomik Varyasyonlar

Anatomik varyasyon 2 olguda görüldü. Sol hepatik arter sol gastrik arterden çıkış varyasyonu 1 olguda, sistik kanalın sağ hepatik kanala bağlanım varyasyonu 1 olguda görüldü.

Yatış Süresi

Olguların preoperatif ortalama yatış süresi 17 gün (4 – 40 gün), postoperatif yatış süresi ortalama 22 gün (1–65 gün), toplam yatış süresi ortalama 39 gün (8–76 gün) olarak hesaplandı.

Kolelitiazis ve koledokolitiazis sıklığı

Kolelitiazis 24 olguda görüldü (%60) ve 13 olgu kolelitiazis nedeniyle kolesistektomi geçirmişti. Preoperatif değerlendirme sırasında kolelitiazis 11 olguda saptandı. Koledokolitiazis 3 olguda görüldü (%7,5).

Postoperatif Morbidite ve Mortalite

Postoperatif dönemde 31olguda (%77,5) erken ve geç dönem komplikasyonlar görüldü. Erken postoperatif dönemde 7 olguda, geç dönemde 22 olguda mortalite görüldü. Halen yaşayan 11 olgunun takipleri sorunsuz olarak devam ediyor. Postoperatif morbidite nedenleri Tablo 19’da sıralanmıştır.

Tablo 19. Postoperatif morbidite nedenleri ve görülme sıklığı

Komplikasyonlar	Olgu n	Yüzde %
Lokal nüks	16	%51
Kolanjit	12	%39
Sepsis	9	%29
Kolanjitik abse	8	%26
Anastomoz darlığı	8	%26
Bilioma	7	%23
Karaciğer metastazı	6	%19
Anastomoz kaçağı	5	%16
Plevral effüzyon	4	%13
İntraabdominal kanama	3	%10
Fistül	3	%10
Karaciğer yetmezliği	2	%6
Üst GIS kanaması	1	%3
Ciltaltı yara yeri enfeksiyonu	1	%3
İnsizyonel herni	1	%3

Postoperatif mortalite 29 olguda görüldü. Mortalite ve nedenleri Tablo 20’de sıralanmıştır.

Tablo 20. Mortalite nedenleri

	Olgu n	Yüzde %
Sepsis	11	%38
Lokal nüks	6	%20
Yaygın karaiğer metastazı	6	%20
İntraabdominal kanama	3	%11
Karaciğer yetmezliği	2	%8
Üst GIS kanaması	1	%3
Toplam	29	%100

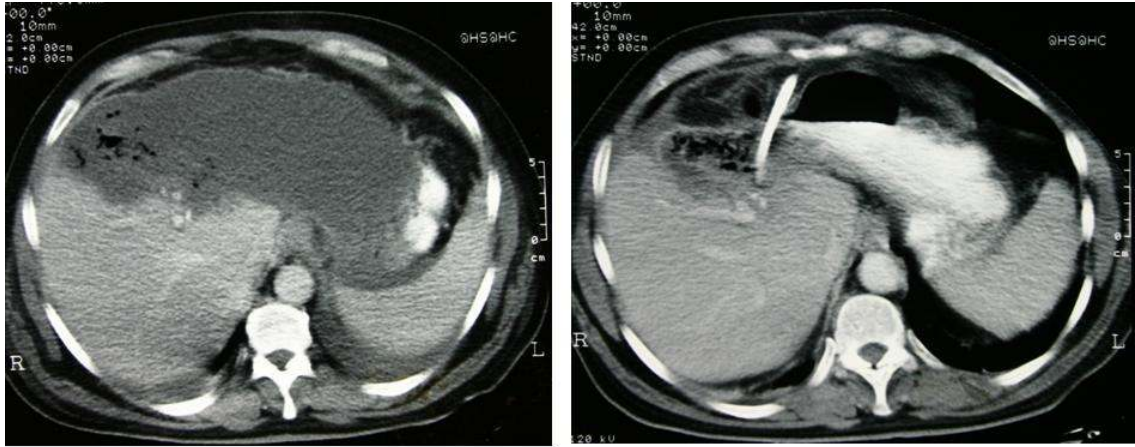
Erken dönem morbidite ve mortalite

Postoperatif ilk 30 günde görülen komplikasyonlar erken dönem morbidite, ölümler erken dönem mortalite olarak kabul edildi. 18 olguda (%45) erken dönem postoperatif komplikasyonlar görülürken 22 olguda herhangi bir komplikasyon görülmedi. Postoperatif morbidite nedenleri Tablo 21’de belirtilmiştir.

Tablo 21. Erken postoperatif dönem komplikasyonlar ve görülme sıklığı

Komplikasyonlar	Olgu n	Yüzde %
Bilioma	6	%33
Anastomoz kaçağı	5	%30
Plevral effüzyon	4	%22
İntraabdominal kanama	3	%17
Karaciğer yetmezliği	2	%11
Sepsis	1	%6
Üst GIS kanaması	1	%6
Cilt altı yara yeri enfeksiyon	1	%6

Bilioma 6 olguda görüldü. Şekil 21’de sol hepatektomi sonrası bilioma görülen ve perkutan drenaj uygulanan olgumuza ait CT kesitleri görülmektedir.



Şekil 21. Sol hepatektomi sonrası bilioma gelişen ve perkutan drenaj uygulanan olgumuza ait CT görüntüleri

Anastomoz kaçağı 5 olguda gelişti ve spontan kapandı. İntraabdominal kanama 3 olguda görüldü. Kanama nedeniyle 1 olgu ikinci kez ameliyata alındı. Ciltaltı yarayeri enfeksiyonu 1 olguda gelişti. Karaciğer yetmezliği 2 olguda, sepsis 1 olguda gelişti. Sepsis perkutan kateterizasyonda safra kesesini perforasyonu sonucu safra peritonitine bağlıydı. Plevral effüzyon 4 olguda görüldü. Bu 4 olgu bilioma gelişen olgulardı.

Erken postoperatif dönem komplikasyonlar yalnızca safra yolu rezeksiyonu uygulanan 15 olgunun 4'ünde (%26,6), beraberinde karaciğer rezeksiyonu uygulanan 25 olgunun 14'ünde (%56) görüldü.

Erken postoperatif mortalite:

Erken postoperatif mortalite 7 olguda görüldü (%17,5). Erken postoperatif dönemde 3 olgu kanama, 1 olgu sepsis, 1 olgu üst gastrointestinal sistem kanaması, 2 olgu karaciğer yetmezliği nedeniyle kaybedildi.(Tablo 22)

Tablo 22. Erken postoperatif mortalite nedenleri ve görülme sıklığı

Erken postoperatif mortalite nedenleri	Olgu n	Yüzdesi %
Kanama	3	%42,8
Karaciğer yetmezliği	2	%28,6
Üst gastrointestinal kanama	1	%14,3
Sepsis	1	%14,3
Toplam	7	%100

Erken postoperatif mortalite safra yolları rezeksiyonu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulanan 25 olgunun 5'inde (%20), yalnızca safra yolu rezeksiyonu uygulanan 15 olgunun 2'sinde (%13) görüldü.

Geç dönem morbidite ve mortalite

Geç dönem morbidite 24 (%72) olguda görüldü. Lokal rekürrens (lokal nüks) 16 olguda (%48,4), uzak rekürrens (karaciğer metastazı) 6 olguda (%18) görüldü. 12 olguda

kolanjit, 8 olguda anastomoz darlığı, 8 olguda kolanjitik abse, 8 olguda sepsis, 3 olguda fistül, 1 olguda insizyonel herni, 1 olguda bilioma görüldü. Geç postoperatif dönem morbidite nedenleri Tablo 23'te sıralanmıştır.

Tablo 23. Geç dönem komplikasyonlar ve görülme sıklığı

	Olgu n	Yüzde %
Lokal nüks	16	%48
Kolanjit	12	%36
Kolanjitik abse	8	%24
Anastomoz darlığı	8	%24
Sepsis	8	%24
Karaciğer metastazı	6	%18
Fistül	3	%9
Bilioma	1	%3
İnsizyonel herni	1	%3

Lokal nüks ve anastomoz darlığı nedeniyle 7 olguya PTK, 3 olguya balon dilatasyonu, 3 olguya eksternal drenaj kateteri uygulandı. Fistül gelişen 3 olguda fistül spontan kapandı.

Kolanjitik abse nedeniyle 3 olguya PTK ile eksternal drenaj uygulandı.

Geç dönemde 22 olguda (%66,6) mortalite görüldü. Geç dönemde mortalite nedenleri lokal nüks(6 olgu), yaygın karaciğer metastazı(6 olgu) ve kolanjitik abseye sekonder sepsisti(10 olgu)(Tablo 24)

Tablo 24. Geç dönem mortalite nedenleri

	Olgu n	Yüzde
Sepsis	10	%45,4
Lokal nüks	6	%27,3
Karaciğer metastazı	6	%27,3
Toplam	22	%100

Lokal rekürrens gelişim süresi (lokal nüks) ortalama 23 ay (5–60 ay), uzak rekürrens (karaciğer metastazı) gelişimi süresi ortalama 30 ay olarak (8–52 ay) hesaplandı. Yalnızca safra yolu rezeksiyonu uygulanan olgularda lokal nüks ortalama 18,7 ayda, karaciğer metastazı ortalama 24 ayda gelişti. Safra yolu rezeksiyonu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda lokal nüks ortalama 27,4 ayda, karaciğer metastazı ortalama 36 ayda gelişti.

Lokal nüks sadece safra yolu rezeksiyonu uygulanan 9 olguda (%70), safra yolu rezeksiyonu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulanan 7 olguda (%35) görüldü. Karaciğer metastazları ise yalnızca safra yolu rezeksiyonu yapılan 3 olguda (%23), safra yolu rezeksiyonu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulanan 3 olguda (%15) görüldü.

Olguların ortalama takip süresi (3 – 60 ay) 14 ay olarak hesaplandı. Hastalıksız yaşam süresi yalnızca safra yolu rezeksiyonu yapılan olgularda ortalama 20 ay, safra yolu rezeksiyonu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu yapılan olgularda ortalama 30 ay olarak hesaplandı. Uygulanan rezeksiyon tipine göre olgularımızın karşılaştırılması Tablo 25’te görülmektedir.

Tablo 25. Rezeksiyon tipine göre olgularımızın karşılaştırılması

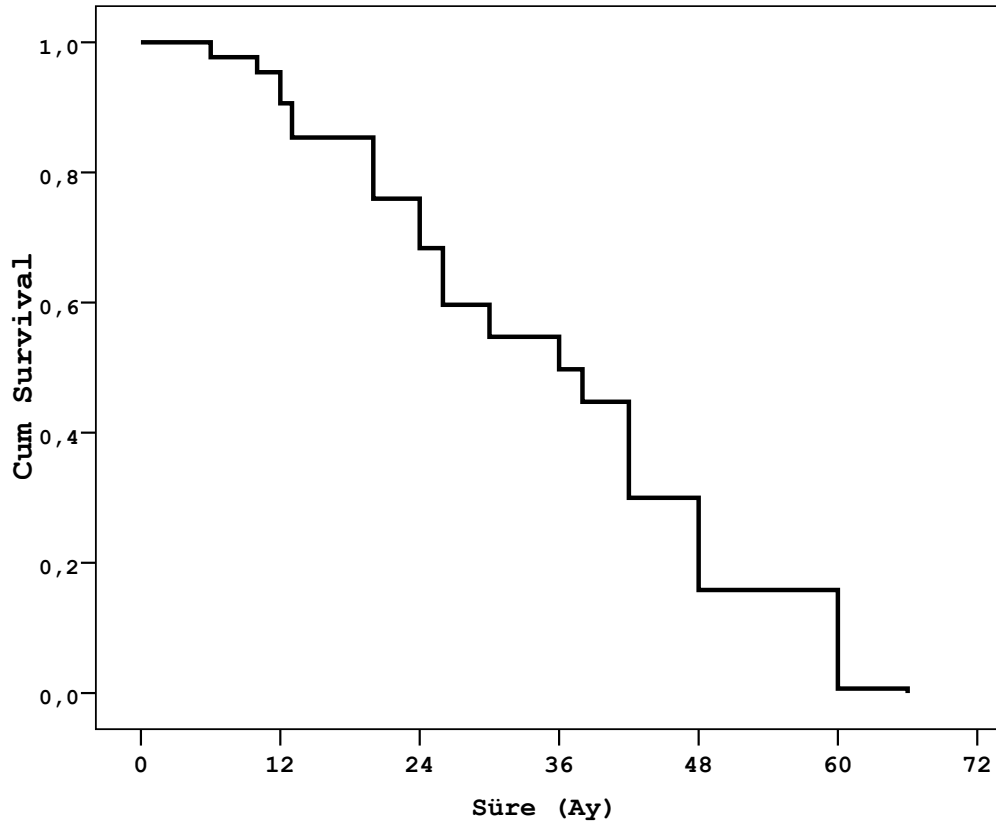
	Yalnızca safra yolu rezeksiyonu (n=15)	Safra yolu ve karaciğer rezeksiyonu (n=25)
R0 Rezeksiyon oranı	%74	%96
Evre 1	%73	%27
Evre 2 ve >	%16	%84
Erken postoperatif mortalite oranı	%13	%20
Erken postoperatif morbidite oranı	%27	%56
Lokal rekürrens (nüks)	%70	%23
Uzak rekürrens (Karaciğer metastazı)	%35	%15
Lokal rekürrens gelişme süresi (ort)	19 ay	28 ay
Uzak rekürrens gelişme süresi (ort)	24 ay	36 ay
Hastalıksız yaşam süresi (ort)	20 ay	30 ay
Yaşam süresi (median)	24 ay	42 ay
5 yıllık yaşam	%0	%15

Yaşam Süresi

Yaşam süreleri oranı 1.yılda %87, 3.yılda %44, 5.yılda %7 olarak ve ortalama (median) yaşam süresi 30 ay olarak hesaplandı.(Tablo 26) Tüm olguların Kaplan-Meier ile yaşam eğrisi Şekil 22’de görülmektedir.

Tablo 26. Ortalama yaşam süreleri ve oranları

	1. yıl	3.yıl	5.yıl	Median (ay)
Tüm olgular	%87	%44	%7	30
Sadece safra yolu rezeksiyonu	%84	%20	%0	24
Safra yolu+karaciğer rezeksiyonu	%89	%60	%15	42



Şekil 22. Kaplan-Meier yöntemine göre tüm olguların yaşam eğrisi

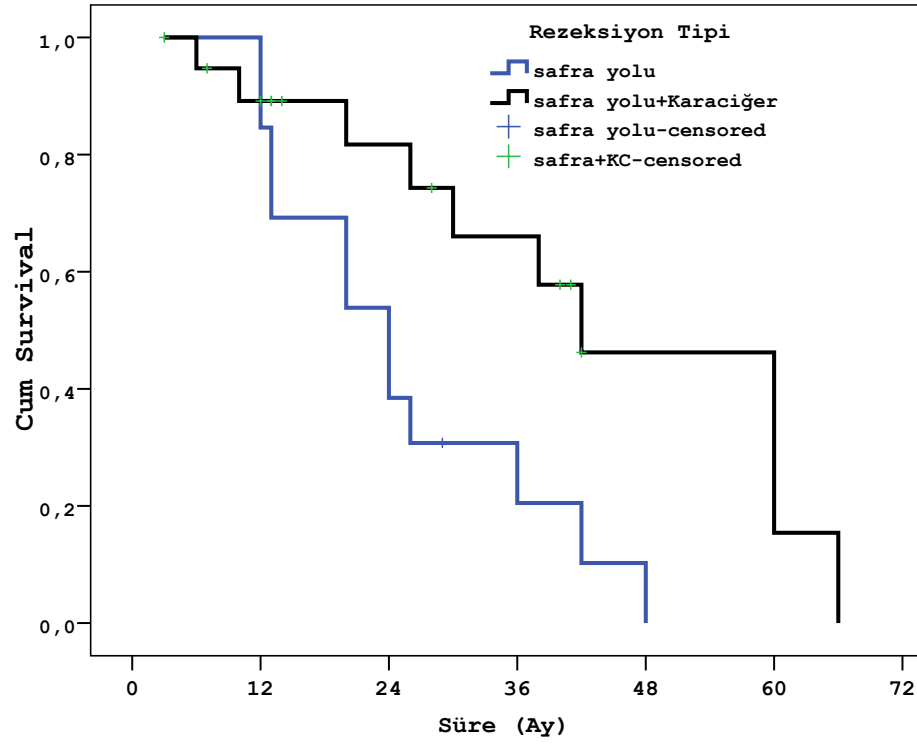
Prognostik faktörlerin analizi

Prognostik faktörlerin yaşam süresine etkisi Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak univariete analiz ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Karşılaştırılan prognostik faktörler Tablo 27’de görülmektedir.

Tablo 27. Yaşam süresi ve prognostik faktörlerin Kaplan–Meier ile univariete analizi

	Median yaşam (ay)	%95 güven aralığı	p değeri
Rezeksiyon tipi			
Yalnızca safra yolu	24	14,5–33,4	0,01
Safra yolu+karaciğer	42	26,7–57,2	
Kaudat lobektomi			
Yok	26	19,2–32,7	0,06
Var	38	18,4–57,6	
Mikroskobik cerrahi sınır			
Negatif (R0 rezeksiyon)	36	20,2–51,7	0,03
Pozitif (R1 rezeksiyon)	13	10,8–15,1	
Histopatolojik grade			
Grade 1	36	15,7–56,2	0,4
Grade 2	38	18,7–57,2	
Grade 3	20	5,6–35,3	
Perinöral invazyon			
Var	24	16,6–31,3	0,044
Yok	48	20,3–75,6	
Lenfatik invazyon			
Yok	30	16,6–43,3	0,693
Var	-		
Vasküler invazyon			
Yok	36	19,5–52,4	0,106
Var	20	5,6–34,3	
Tümör derinliği (pT)			
pT1	42	35,3–48,6	0,128
pT2	24	16,4–31,5	
pT3	42	18,7–65,2	
Lenf nodu tutulumu(pN)			
pN0	38	24,1–51,8	0,578
pN1	30	10,4–49,5	
TNM evre			
Evre 1a	42	33,4–50,5	0,066
Evre 1b	24	17,9–30	
Evre 2a	60	44,4–75,5	
Evre 2b	30	10,4–49,5	

Univariate analizde rezeksiyon tipinin, cerrahi mikroskopik sınırın ve perinöral invazyonun yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Yaşam eğrileri Şekil 23–25’de görülmektedir.

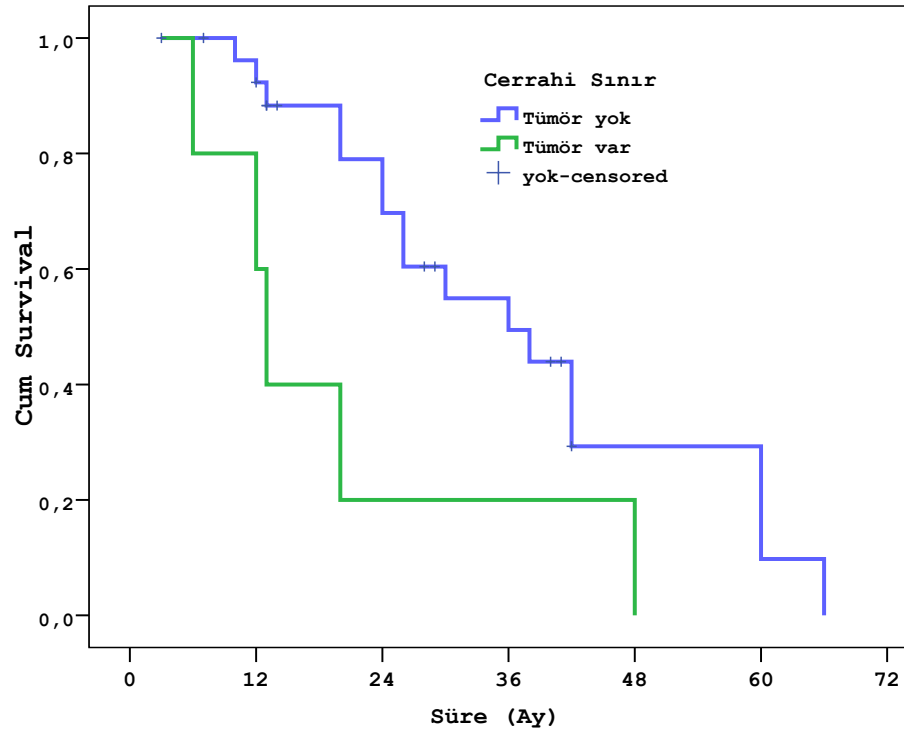


Şekil 23. Rezeksiyon tipine göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi

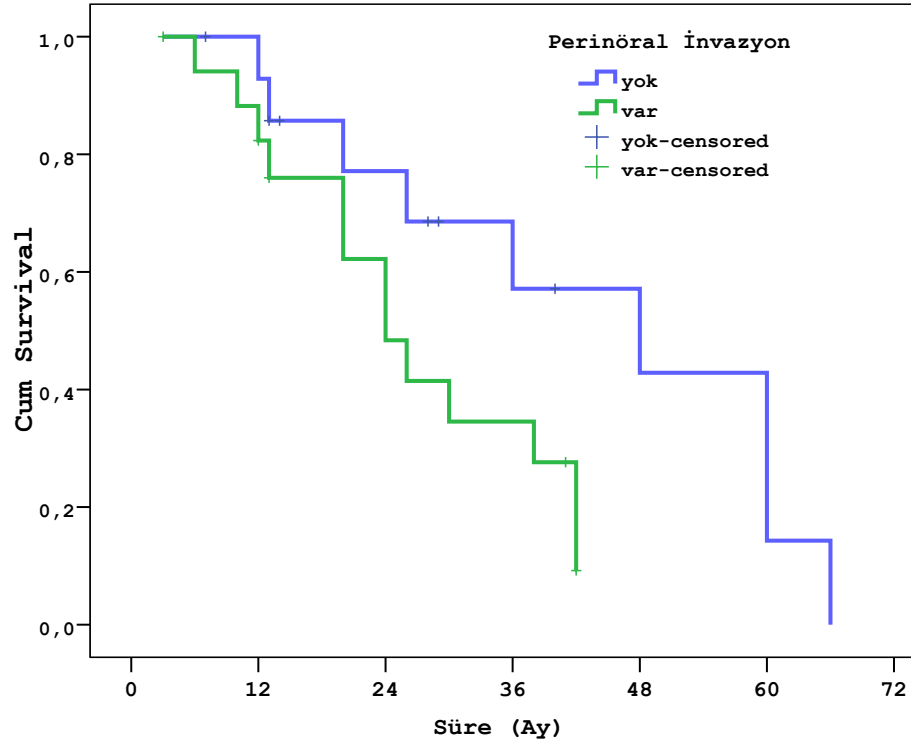
R0 rezeksiyonda uzun dönem yaşam oranı ve median yaşam süresi daha yüksek bulundu.(Tablo 28)

Tablo 28. R0 ve R1 rezeksiyonda yaşam oranları ve süreleri

	1. yıl	3.yıl	5.yıl	Median (ay)
R0 rezeksiyon cerrahi sınır negatif	%92	%49	%9	36 ay
R1 rezeksiyon cerrahi sınır pozitif	%60	%0	%0	13 ay



Şekil 24. Cerrahi sınırda tümör varlığına göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi

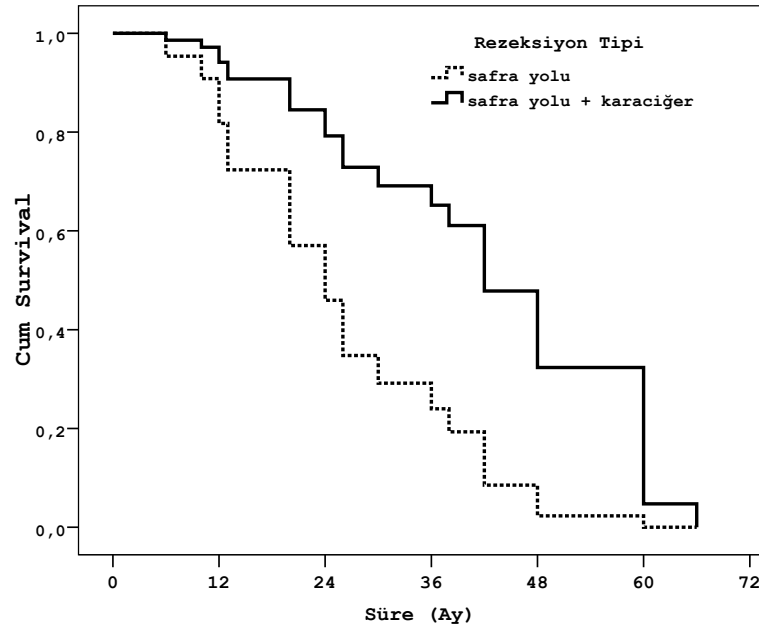


Şekil 25. Perinöral invazyona göre Kaplan-Meier yaşam eğrisi

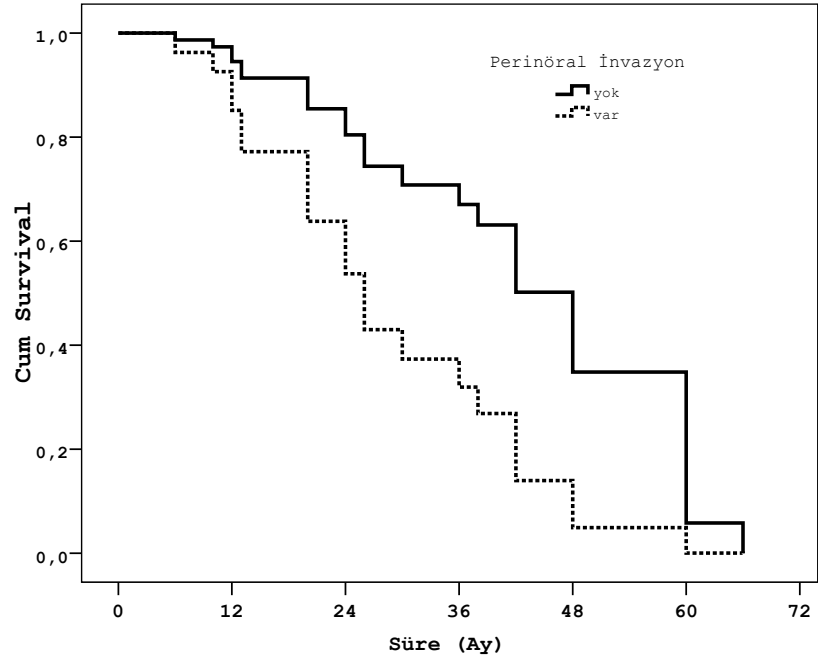
Univariate analiz ile değerlendirme sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulunan rezeksiyon tipi ve perinöral invazyon cox regresion kullanılarak multivariate analiz ile tekrar değerlendirildi. p değeri 0,05 altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Multivariate analizde rezeksiyon tipi ve perinöral invazyonun yaşam süresine etkisi anlamlı bulundu.(Tablo 29) Yaşam eğrileri Şekil 26 ve Şekil 27’de görülmektedir.

Tablo 29. Prognostik faktörlerin cox regresion ile multivariate analizi

	Odd ratio	%95 güven aralığı	P değeri
Rezeksiyon tipi	0,300	0,115–0,779	0,013
Perinöral invazyon	2,855	1,008–8,085	0,048



Şekil 26. Rezeksiyon tipine göre cox multivariate ile yaşam eğrileri.



Şekil 27. Perinöral invazyona göre cox multivariate ile yaşam eğrileri.

5. TARTIŞMA

Hiler kolanjiokarsinomlar büyük boyutlara ulaşmadan tıkanma bulgularıyla klinik belirti vermeleriyle farklılık gösterirler. Tedavide cerrahi rezeksiyon yaşam süresini uzatan tek seçenektir. Hiler kolanjiokarsinomun cerrahi yönetiminde sağkalım üzerine etkili en temel faktör negatif cerrahi sınırlı rezeksiyon (R0 rezeksiyon) dur.^{162,163} Klinik radyolojik görüntülemenin ilerlemesiyle hiler kolanjiokarsinom tanısı ve rezektabilite oranı artmıştır.^{29,37,52,53,163}

Kolanjiokarsinomların etyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, görülme sıklığının arttığı risk faktörleri mevcuttur.³⁰⁻³⁶ Erkeklerde kadınlardan yaklaşık iki kat daha sık rastlanmaktadır.²⁹ Olgularda en sık görülen bulgu tıkanma sarılığıdır.^{52,53} Laboratuar bulguları tıkanma sarılığı ile uyumludur ancak; CA 19 9 düzeyinin yüksekliği ile diğer patolojilerden farklılık gösterir.^{60,63,64}

Olgularımızda literatürde belirtilen risk faktörleri içerisinde 7 olguda sigara kullanımı mevcuttu. Yaş ortalaması 55 yıl (32–82 yıl) olup kadın/erkek oranı 0,6 idi. En sık görülen bulgu sarılık ikinci sıklıkta kaşıntı görüldü. Laboratuar bulguları tıkanma sarılığı ile uyumlu (ortalama total bilirubin 13,9 mg/dL, ortalama direk bilirubin 9,9 mg/dL) ve CA 19 9 düzeyi (ortalama=443 IU/dL) yüksekti.

Hiler kolanjiokarsinomların preoperatif değerlendirilmesinde temel amaç rezeksiyon sınırlarının belirlenmesidir. Radyolojik yöntemlerle rezektabilitenin belirleyici faktörleri (Bilier ağaç içindeki tümör yayılımı, Vasküler invazyon, Hepatik lobar atrofi, Metastaz) gösterilir. Bilier ağaçtaki tümör yayılımı Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre sınıflandırılır. Cerrahi öncesi radyolojik değerlendirme bulgularına göre yapılan Modifiye Bismuth Corlette sınıflaması, cerrahi spesmenin incelenmesinden elde edilen bulgulara göre yapılan sınıflamayı tam olarak doğru tahmin edememektedir.^{162,165}

Olgularımızda preoperatif radyolojik değerlendirmede sınıflamanın doğruluk oranı cerrahi spesmenler incelendiğinde % 55 olarak saptandı. Ayrıca rezeksiyon uygulanan 3 olgu dış merkezlerde irrezektabl olarak kabul edilip palyatif tedavi planlanmış olgulardı.

Preoperatif radyolojik değerlendirmede bilier ağacın görüntülenmesi yanında bilier drenajın da yapılması, postoperatif karaciğer yetmezliğini azaltması ve cerrahi

öncesi anatomik varyasyonları ve R0 rezeksiyon için tümör yayılımını net ortaya koyması açısından önemlidir.^{101,103-108} Bilier drenaj sonrası bilirubin 2 mg/dL altında iken cerrahi uygulanmalıdır.^{47,104,106} Bilier ağacın görüntülenmesi ve bilier drenajın dezavantajı, kolanjit sıklığını arttırmasıdır.⁵⁵⁻⁵⁹

Olgularımızda preoperatif dönemde safra yolları ERCP, MR kolanjiografi, PTK ve T tüp kolanjiografi kullanılarak ve bilier drenaj 36 olguya uygulandı, 4 olguda başarılı olunamadı. Safra yolu görüntüleme ve bilier drenajda en sık PTK kullanıldı. Perkutan kateterizasyon sonrası 4 olguda kolanjit gelişti. Bilier drenaj ile cerrahi öncesi Total/Direk bilirubin ortalama 3,3/1,9 mg/dL değerine kadar düştü.

Cerrahi öncesi tanı, evre ve rezeksiyon planını ortaya koymada MR ve MR kolanjiografi diğer noninvaziv yöntemlere göre daha güvenirlidir.¹⁶⁰ Olgularımızın preoperatif değerlendirilmesinde MR ve MR kolanjiografinin porta hepatiste kitle görme yüzdesi (%86) en yüksekti.

Hiler kolanjiokarsinomlarda tedavi edilmeyenlerde yaşam süresi 4-8 ay arasındadır. Palyatif tedavinin (stent veya endoprotez ile) yaşam süresine katkısı birkaç aydır. Radyoterapi ve kemoterapinin etkileri ise tartışmalıdır.¹⁶¹

Cerrahi rezeksiyonda negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon (R0 rezeksiyon) yaşam süresi üzerine etkili en önemli prognostik faktördür.¹⁶¹

Cerrahi rezeksiyon tümör lokalizasyonuna ve genişliğine bağlıdır. Genel olarak Bismuth Tip 1 ve Tip 2 olgularda, vasküler invazyon yoksa hiler safra yolu rezeksiyonu küratif amaç için uygulanabilir. Bismuth Tip 3a ve Tip 3b tümörler en iyi sağ ve sol hepatektomi ile yönetilir.^{162,163} Safra yolu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda hastalığın evresi daha ileri olmasına rağmen negatif cerrahi sınır ve uzun dönem yaşam oranı daha yüksek, lokal ve uzak rekürrens oranları ise daha düşüktür.²⁵

Olgularımızda R0 rezeksiyon sadece safra yolu rezeksiyonu uygulananlarda %74, birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda %96 oranındaydı. Yalnızca safra yolu rezeksiyonu uygulananlarda lokal rekürrens ve uzak rekürrens (karaciğer metastazı) %70 ve %35 oranları iken, bu oran birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda %23 ve %15 olarak saptandı.

Negatif cerrahi sınırın (R0 rezeksiyon) prognostik önemi ve hepatektomi ile olan ilişkisi birçok araştırmacı tarafından bildirildi. Bunun tek dezavantajı postoperatif morbidite ve mortalitenin hepatektomilerde daha yüksek olmasıdır.²⁵

Olgularımızda sadece safra yolu rezeksiyonu uygulananlarda morbidite ve mortalite oranları; %27 ve %13 iken, birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulananlarda %56 ve %20 olarak hesaplandı. Hepatektomide morbidite ve mortalite oranları daha yüksekti.

Hepatektomi son zamanlarda hiler kolanjiokarsinom tedavisi için standart küratif cerrahi olarak tanımlanmaktadır. Hepatektominin mortalitesi ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle güvenli hepatektomi için cerrahi öncesi bilier drenaj ve portal ven embolizasyonu önerilmektedir.²⁵

Uzun süreli sağkalım üzerine birçok faktörün etkisi araştırılmış en önemli faktörün negatif cerrahi sınır olduğu gösterilmiştir. R0 rezeksiyon ile hepatektomi arasında oldukça yakın ilişki birçok seride gösterildi.^{26,57,153,156,159} Son yıllardaki (2000–2006) R0 küratif rezeksiyon yapılan çalışmaların değerlendirilmesinde; 1.yılda yaşam oranı %44–100, 3.yılda %21–80, 5.yılda %8–45 arasında değişmektedir.¹⁵⁹

Olgularımızda R0 rezeksiyon uygulananlarda 1.yılda yaşam oranı % 92, 3.yılda %49, 5.yılda %9 olarak saptandı ve literatür ile uyumluydu.

Histopatolojik çalışmalarda hiler kolanjiokarsinomların farklı histolojik tipleri tanımlanmış ve musin salgılama oranı %12,9 olarak rapor edilmektedir.^{39,40}

Olgularımızda musin salgılama 1 olguda (%2,5) görüldü. Histolojik tip olarak 1 olguda adenoskuamöz karsinom görüldü.

Literatürde perinöral invazyon kötü prognostik faktör olarak karşımıza çıkmakta ve perinöral invazyon yapmamış tümörlerin sağkalım oranları daha yüksek bildirilmektedir.^{101,151}

Olgularımızda perinöral invazyonu olanlarda ortalama yaşam süresi 24 ay, perinöral invazyonu olmayanlarda 48 ay olarak hesaplandı ve perinöral invazyonun yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.(P<0,05)

Hiler kolanjiokarsinom olgularında %42 ile %100 oranında kaudat lob safra yolları tutulur.^{9,10} Bu özelliğin lokal nükslerden sorumlu olduğu bildirilmiştir.⁹ Bu nedenle radikal rezeksiyon için total kaudat lobektomi yapılması gerektiği savunulmuştur.^{9,10,101} Kaudat lobun reseksiyonunun klinik yararı ilk kez Sugiura ve

ark.ları tarafından tanımlandı.Kaudat lobektomi yapılanlarda 5 yıllık yaşam oranı %46, kaudat lobektomi yapılmayanlarda %12 olarak yayımlandı.¹²⁹Bunun aksine Pichimayr ve ark.larının yaptığı çalışmada kaudat lobektominin yaşam süresi üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır.¹⁴³

Hepatektomi yapılan olgularımızdan 10 olguya kaudat lobektomi uygulandı. Kaudat lobun histopatolojik incelemesinde 3 olguda tümör tespit edildi. Kaudat lob tutulumu olgularımızda % 30 oranında görüldü. Kaudat lobektomi uygulananlarda median yaşam süresi 38 ay, uygulanmayanlarda 26 ay olarak hesaplandı. Yaşam analizinde istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu ($p=0,06$).

Teorik olarak tümör evresi ve lenf nodu metastazının yaşam süresine etkisinin anlamlı olması beklenir; ancak bir çok çalışmada bu gösterilememiştir.^{27,49,164} Ayrıca tümör sınıflaması¹⁶⁴, vasküler invazyon¹⁶⁴, lenfatik invazyonun¹⁶⁴, patolojik T (tümör derinliği)¹⁴³, grade¹⁴³, serozal infiltrasyon⁴⁹, ile yaşam süresi arasındaki ilişki birçok çalışmada anlamlı bulunmadığı görülmüştür.

Olgularımızda ise lenf nodu metastazı, tümör evresi, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, grade, serozal infiltrasyon, sınıflama ve pT ile yaşam süresi arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Literatürde negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon (R0 rezeksiyon) yaşam süresi üzerine etkili en önemli faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam süresi üzerine etkisi araştırılan kaudat lobektomi, histolojik grade, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, tümör derinliği, lenf nodu tutulumu, sınıflama ve evre ile ilgili farklı çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmaktadır.^{27,49,143,164}

Olgularımızda rezeksiyon tipi, R0 rezeksiyon ve perinöral invazyonun yaşam süresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Günümüzde karaciğer rezeksiyonu hiler kolanjiokarsinoma tedavisinde standart küratif cerrahi tedavi olarak tanımlanmaktadır.²⁵ Bunun nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

1-Karaciğer rezeksiyonunda evrelerin daha ileri olmasına rağmen uzun dönem yaşam oranı daha yüksektir. Uzun sağkalım bildirilen bütün serilerde hepatektomi oranları yüksektir.¹⁰

2-Karaciğer rezeksiyonunda lokal ve uzak rekürrens oranları daha düşüktür.²⁵

3-Yaşam süresi üzerine etkili en önemli faktör olan negatif cerrahi sınır (R0 rezeksiyon) oranı karaciğer rezeksiyonunda daha yüksek orandadır.²⁵

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma ÇÜTF Genel Cerrahi kliniğinde “Hiler Kolanjiokarsinom” tanısıyla cerrahi rezeksiyon uygulanan 40 olguyu kapsamaktadır.

1.Olguların yaş ortalaması $54,7 \pm 10,2$ yıl (32–82 yıl) olup 25’i erkek, 15’i kadın, kadın / erkek oranı 0,6 idi.

2.En sık görülen semptom (%97,5) sarılık, ikinci sıklıkta kaşıntı (%35) idi.

3.Preoperatif dönemde laboratuvar incelemede total bilirubin: $13,9 \pm 9,2$, direk bilirubin: $9,9 \pm 7,7$ olarak ölçüldü.

4. Preoperatif radyolojik değerlendirme USG, CT, MR, MRCP, MR ANGIOGRAFI, ERCP, Doppler USG, PTK, T Tüp Kolanjiografi, Sintigrafi ile yapıldı. Porta hepatiste kitle görme oranı en yüksek MR ve MRCP de (%86) görüldü.

5.Bilier drenaj 36 olguya uygulandı. Kullanılan yöntemler: PTK sonrası internal eksternal kateter (31 olgu), ERCP sonrası endoskopik kateter(1 olgu), T Tüp (4 olgu).PTK ile katetrizasyon sonrası 11 olguda (%35) komplikasyon (en sık kolanjit) görüldü.

6.Olgular preoperatif radyolojik bulgular ve ameliyat bulgularına göre Modifiye Bismuth Corlette ve Burke T evreleme sistemine göre sınıflandırıldı. Modifiye Bismuth Corlette sınıflamasına göre 15 olgu Tip 1, 8 olgu Tip 3a, 17 olgu Tip 3b olarak sınıflandırıldı. Burke T evreleme sistemine göre 23 olgu T1, 4 olgu T2, 13 olgu T3 olarak sınıflandırıldı.

7. Yalnızca safra yolu rezeksiyonu 15 olguya, karaciğer rezeksiyonu ile birlikte safra yolu rezeksiyonu 25 olguya uygulandı. Karaciğer rezeksiyonu yapılan olgularda pankreatikoduodenektomi 1, antrektomi 1, kaudat lobektomi 10 olguya uygulandı. Hepatektomi tipleri; sağ hepatektomi (5 olgu), sol hepatektomi (6 olgu), genişletilmiş sağ hepatektomi (3 olgu), genişletilmiş sol hepatektomi (1 olgu), genişletilmiş sol hepatektomi ve kaudat lobektomi (1 olgu), sol hepatektomi ve kaudat lobektomi (9 olgu) şeklindeydi.

8.Cerrahi sınırdaki mikroskobik tümör 5 olguda görüldü. R0 rezeksiyon 35 olguda başarılı oldu. Karaciğer rezeksiyonu yapılan olgularda R0 rezeksiyon oranı (%96) daha yüksekti.

9.Kaudat lobun histopatolojik incelemesinde %30 oranında tutulum görüldü.

10.Histopatolojik incelemede; 1 olguda musinöz tip, 1 olguda squamöz hücreli tip görüldü.9 olgu grade 1, 22 olgu grade 2, 9 olgu grade 3 olarak değerlendirildi. Tümörün safra yolu serazasına infiltrasyonu 29 olguda, hiler lenf nodu metastazı (N1) 9 olguda, perinöral invazyon 22 olguda, vasküler invazyon 10 olguda, lenfatik invazyon 7 olguda görüldü.14 olguda karaciğer invazyonu, 1 olguda antrum invazyonu ve 1 olguda pankreas invazyonu görüldü.

11.Olgular TNM sistemine göre evrelendirildi.(Evre 1a:6 olgu, Evre 1b:12 olgu, Evre 2a:12olgu, Evre 2b:9 olgu, Evre 3:1 olgu.) Karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgular daha ileri evredeki olgulardı.

12.Erken dönem postoperatif morbidite 18 olguda (%85) görüldü. En sık görülen erken dönem postoperatif komplikasyon bilioma idi. Erken dönem mortalite 7 olguda (%17,5) görüldü. En sık nedeni kanama idi. Karaciğer rezeksiyonu yapılan olgularda erken dönem morbidite(%56) ve mortalite(%20) daha yüksek bulundu.

13.Uzun dönem takipte morbidite 24 olguda (%72), mortalite 22 olguda (%66,6) görüldü. En sık görülen komplikasyon lokal nüks, en sık görülen ölüm nedeni sepsisi.

14.Lokal nüks sadece safra yolu rezeksiyonu yapılan olgularda 19 ayda, birlikte karaciğer rezeksiyonu yapılan olgularda 28 ayda gelişti. Karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda lokal nüks ve karaciğer metastazı daha uzun sürede ve daha düşük oranda geliştiği görüldü.

15.Tüm olgularda yaşam süreleri sırasıyla 1.yılda %87, 3.yılda %44, 5.yılda %7 ve ortalama (median) yaşam süresi 30 ay olarak hesaplandı.

16.Karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgular uzun yaşam süresine (5.yılda %15) sahipti. Median yaşam süresi karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda daha (42 ay) yüksekti.

17.Yaşam analizinde rezeksiyon tipi, negatif sınırlı cerrahi rezeksiyon (R0 rezeksiyon) ve perinöral invazyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.($p<0,05$)

18.Rezeksiyon tipinde; sadece safra yolu rezeksiyonu yapılan olgularda median yaşam süresi 24 ay, safra yolu ile karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda 42 ay olarak hesaplandı.

19.R0 rezeksiyonda median yaşam süresi 36 ay, R1 rezeksiyonda 13 ay olarak hesaplandı. R0 rezeksiyon karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda daha yüksek

orandaydı (%96).Yalnızca safra yolu rezeksiyonu uygulanan olgularda R0 rezeksiyon oranı (% 74) daha düşüktü.

20.Hiler kolanjiokarsinom tedavisinde safra yolu rezeksiyonu ile birlikte karaciğer rezeksiyonu uygulanan olgularda hastalığın evresi daha ileri olmasına rağmen yaşam oranı daha yüksektir.

KAYNAKLAR

1. **Couinaud C (translated by Nimura Y) (1996)** *Couinaud's surgical anatomy of the liver*, vol. 1. Igaku Shoin, Tokyo
2. **Kawarada Y, Das BC, Taoka H. Anatomy of the hepatic hilar area: the plate system. J Hepatobiliary Pancreat Surg. (2000);7.580–6.**
3. **Couinaud C (1981)** Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. *Anatomical and technical study*. C. Couinaud, Paris
4. **Kida H, Uchimura M, Okamoto K (1987)** Intrahepatic architecture of bile and portal vein (in Japanese). Tan to Sui (*J Biliary Tract and Pancreas*) 8,1–7
5. **Kumon M (1985)** Portal vein and bile duct branches of the caudate lobe; analysis of liver casts and clinical cases (in Japanese). Kanzou (*Acta Hepatol Jpn*) 55,1193–1199
6. **Gupta SC, Gupta CD, Arora AK (1977)** Intrahepatic branching patterns of the portal vein. A study by corrosion cast. *Gastroenterology* 72.621–624
7. **Satoh T, Satoh K, Deki N (1997)** Anatomy of the lymphatic system. *Color atlas, basic anatomy of surgical oncology* (in Japanese), vol. 1. Nankohdoh, Tokyo
8. **Ishiyama S, Yamada Y, Narishima Y, Yamaki T, Kunii Y, Yamauchi H (1999)** Surgical anatomy of the hilar bile duct carcinoma (in Japanese). Tan to Sui (*J Biliary Tract and Pancreas*)20.811–829
9. **Mizumoto R, Kawarada Y, Suzuki H. Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct. Surg Gynecol Obstet (1986);162:153–162.**
10. **Sarmiento JM, Nagorney DM. Hepatic resection in the treatment of perihilar cholangiocarcinoma. Surg Oncol Clin N Am (2002); 11.893–908**
11. **Onishi H, Kawarada Y, Das BC, Nakano K, Gadzije EM, Ravnik D, Isaji S (2000)** Surgical anatomy of the medial segment (S4) of the liver with special reference to bile ducts and vessels. *Hepatogastroenterology* 47.143–150
12. **Kawarada Y, Taoka H, Tabata M (1999)** Extrahepatic bile duct resection and extended bile duct resection of hilar bile duct cancer (in Japanese). Tan to Sui (*J Biliary Tract and Pancreas*) 20.841–848

13. **Michels NA (1966)** Newer anatomy of the liver and its variation in blood supply and collateral circulation. *Am J Surg* 112:337– 346

14. **Suzuki H (1982)** Correlation and anomalies of the vascular structure in Glisson's area around the hepatic hilum, from the standpoint of hepatobiliary surgery (in Japanese). *Arch Jpn Chir* 51:713–731

15. **Grant JCB (1965)** *Method of anatomy*, vol. 18. Williams and Wilkins, Baltimore

16. **Guyton A C.** *Textbook of Medical Physiology*, 7 th ed. W B Saunders co. **1989**).

17. **Benjamin I S, Gupta S.** *Surgery of the liver and Biliary tract*, 3 rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, **2000**.

18. **Yeo CJ et al.** Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.***1990**;70,1429–1447.

19. **Gardner B.**resection of proximal bile duct cancer involving hepatic artery with five year survival. *N.J. Med.***1989**;86.797–799.

20. **Altemier WA et al.** Sclerosing carcinoma of the major intrahepatic bile ducts. *Arch. Surg.***1957**;75;450–461

21. **Klatskin G.**Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with destructive clinical and pathological features. *Am. J.Med.***1965**;38.241–256

22. **Japanese Society of Biliary Surgery.** *General rules for surgical and pathological studies on cancer of the biliary tract*. Tokyo: Kanehara, **2003** 31)

23. **Bismuth H, Corlette MB.** Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet* **1975**; 140: 170–1783

24. **Bismuth H, Nakache R, Diamond T.** Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* **1992**; 215: 31–3810

25. **Yasuji Seyama, Masatoshi Makuuchi.** Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* **2007** March 14; 13(10): 1505–1515

26. **Burke E, Jarnigan WR, Hochwald SN, Pisters PWT, Fong Y, Blumgart LH.** Hilar cholangiocarcinoma patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* **1998**;228:385–94.

27. **Jarnagin WR, Fong Y, Dematteo RP et al.** Staging, resectability and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann. of Surg.***2001**:234:507-519

28. **Sarmiento JM, Nagorney DM.** Hepatic resection in the treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* **2002**;11:893-908
29. **Weinbren K, Mutum SS.** Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* **1983**; 139:217-38.
30. **Broome U, Olsson R, Loof L, et al.** Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* **1996**; 38:610-5.
31. **Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL.** Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* **1995**; 32:1-90.
32. **Flanigan DP.** Biliary carcinoma associated with biliary cysts. *Cancer* **1977**;40:880
33. **Ono J, Sakoda K, Akita H:** Surgical aspect of cystic dilatation of the bile duct. An anomalous junction of the pancreaticobiliary tract in adults. *Ann Surg* 195 : 203, **1982**
34. **Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al.** Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* **1994**; 220:644-52.
35. **O'Neill JA.** Choledochal cyst. *Curr Probl Surg* **1992**; 29:371-409.
36. **Su CH, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, Lui WY, Liu TJ, P'eng FK.** Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* **1996**; 223: 384-394
37. **Tompkins RK, Thomas D, Wile A.** Prognostic factors in bile duct carcinoma. Analysis of 96 cases. *Ann Surg* 194:447, **1981**
38. **Sakamoto E, Numira Y, Hayakawa N et al.** The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* **1998**;227:404-411
39. **Miin-Fu Chen, M.D., F.A.C.S., Yi-Yin Jan, M.D., and Tse-Ching Chen, M.D.** Clinical Studies of Mucin-Producing Cholangiocellular Carcinoma A Study of 22 Histopathology-Proven Cases *Annals Of Surgery* **1998** Vol. 227, No. 1, 63-69
40. **Extrahepatic bile duct.** In : American Joint Committee on cancer : *AJCC cancer staging Manual*. Philadelphia, 5th ed., **1997**, pp 109-113
41. **Bhuiya Mr, Nimura Y, Kamiya J et al.** Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg* **1992** ;215:344-349
42. **Ebata T, Watanabe H, Ajioka Y, Oda K, Nimura Y.** Pathological appraisal of lines of resection for bile duct carcinoma. *Br J Surg* **2002**; 89: 1260-1267

43. **Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J et al.** Lymph node metastasis from hilar Cholangiocarcinoma : An audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection *Ann Surg* **2001**;233:385-392
44. **Tojime Y, Nagino M, Ebata T, Uesaka K, Kamiya J, Nimura Y.** Immunohistochemically demonstrated lymph node micrometastasis and prognosis in patients with otherwise node –negative hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* **2003**;237:201-207
45. **Bhuiya Mr, Nimura Y, Kamiya J et al .** Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg* **1992** :215:344-349
46. **Sarmiento JM, Nagorney DM.** Hepatic resection in the treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* **2002**;11:893-908
47. **Kawasaki S, Makuuchi M, Miyagawa S, Kakazu T.** Radical operation after portal embolization for tumor of hilar bile duct. *J Am Coll Surg* **1994**; 178: 480-486
48. **Kayahara M, Nagakawa T, Ohta T, Kitagawa H, Tajima H, Miwa K.** Role of nodal involvement and the periductal soft-tissue margin in middle and distal bile duct cancer. *Ann Surg* **1999**; 229: 76-83
49. **Kosuge T, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M.** Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* **1999**; 230: 663-671
50. **Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Maeda S, Kondo S, Yasui A, Shionoya S.** Combined portal vein and liver resection for carcinoma of the biliary tract. *Br J Surg* **1991**; 78: 727-731
51. **Shimada H, Endo I, Sugita M, Masunari H, Fujii Y, Tanaka K, Misuta K, Sekido H, Togo S.** Hepatic resection combined with portal vein or hepatic artery reconstruction for advanced carcinoma of the hilar bile duct and gallbladder. *World J Surg* **2003**; 27: 1137-1142
52. **Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL.** Malignancies of the biliary tree. *Curr Prob Surg* **1995**;32:1–90.
53. **Blumgart LH, Benjamin IS.** Cancer of the bile ducts. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 2nd ed. London: *Churchill Livingstone*, **1994**:1051– 67.
54. **Hadjis NS, Blenkharn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH.** Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* **1990**;107:597– 604.
55. **Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, Pellegrini CA, et al.** Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg* **1993**;128:871–9.

56. **Tompkins PK, Thomas D, Wile A, Longmire WP.** Prognostic factors in bile-duct carcinoma — analysis of 96 cases. *Ann Surg* **1981**;194:447–57.
57. **Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R.** Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* **1997**;15:947–54.
58. **Cameron JL, Pitt HA, Zinner MJ, Kaufman SL, Coleman J.** Management of proximal cholangiocarcinomas by surgical resection and radiotherapy. *Am J Surg* **1990**;159:91–8.
59. **Hadjis NS, Blenkharn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH.** Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* **1990**;107:597–604.
60. **Ramage JK** , et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 108:865, **1995**
61. **Goydos JS, Brumfield AM, Frezza E, Booth A, Lotze MT, Carty SE.** Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker. *Ann Surg* **1998**;227:398-404.
62. **Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD,** et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* **1996**;171:147-53.
63. **Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr.** Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* **1993**;68:874-9.
64. **Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R.** Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* **1995**;108:865-9.
65. **Nakeeb A,** et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 171:147, **1996**
66. **Su WC, Chan KK, Lin XZ,** et al. A clinical study of 130 patients with biliary tract cancers and periaampullary tumors. *Oncology* **1996**;53:488-93.
67. **Suto T, Sugai T, Nakamura S,** et al. Assessment of the expression of p53, MIB-1 (Ki-67 antigen), and argyrophilic nucleolar organizer regions in carcinoma of the extrahepatic bile duct. *Cancer* **1998**;82:86-95.
68. **Terada T, Nakanuma Y, Sirica AE.** Immunohistochemical demonstration of MET overexpression in human intrahepatic cholangiocarcinoma and in hepatolithiasis. *Hum Pathol* **1998**;29:175-80.

69. **Rijken AM, van Gulik TM, Polak MM, Sturm PD, Gouma DJ, Offerhaus GJ.** Diagnostic and prognostic value of incidence of K-ras codon 12 mutations in resected distal bile duct carcinoma. *J Surg Oncol* **1998**;68:187-92.
70. **Voravud N, Foster CS, Gilbertson JA, Sikora K, Waxman J.** Oncogene expression in cholangiocarcinoma and in normal hepatic development. *Hum Pathol* **1989**;20:1163-8.
71. **Sasaki M, Nakanuma Y, Terada T, Kim YS.** Biliary epithelial expression of MUC1, MUC2, MUC3 and MUC5/6 apomucins during intrahepatic bile duct development and maturation: an immunohistochemical study. *Am J Pathol* **1995**;147:574-9.
72. **Yamashita K, Yonezawa S, Tanaka S, et al.** Immunohistochemical study of mucin carbohydrates and core proteins in hepatolithiasis and cholangiocarcinoma. *Int J Cancer* **1993**;55:82-91.
73. **AJCC Cancer Staging Manual, 2002**, Sixth Edition published by Springer-Verlag New York, Inc.
74. **Yiğitbaşı R.** Safra yolu kanserleri. *İÜ. Cerrahpafla Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi* No: 28-Ocak **2002**; s. 205-212
75. **Liver Cancer Study Group of Japan.** *The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer*, 4th ed. Kanehara, Tokyo, **2000**
76. **Lim JH, Park CK.** Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* **2004**;29: 540-547
77. **Ehrenfried JA, Vauthey JN.** Biliary tract cancer. *Curr Opin Gastroenterol* **1999**;15: 430-437
78. **Zech CJ, Schoenberg SO, Reiser M, Helmberger T.** Cross-sectional imaging of biliary tumors: current clinical status and future developments. *Eur Radiol* **2004**;14: 1174-1187
79. **Takehara Y.** Preoperative assessment of extrahepatic cholangiocarcinoma with imaging. *Abdom Imaging* **2004**;29: 572-580
80. **Slattey JM, Sahani DV.** What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma. *Oncologist* **2006**;11: 913-922
81. **Choi BI, Lee JM, Han JK.** Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* **2004**;29: 548-557
82. **Lim JH, Lee WJ, Takehara Y, Lim HK.** Imaging of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* **2004**;29: 565-571

83. **Han JK, Choi BI, Kim TK, et al.** Hilar cholangiocarcinoma: thin-section spiral CT findings with cholangiographic correlation. *Radiographics* 17: 1475-1485, **1997**
84. **Tillich M, Mischinger HJ, Preisegger KH, Rabl H, Szolar DH.** Multiphasic helical CT in diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* **1998**;171: 651-658
85. **Feydy A, Vilgrain V, Denys A, et al.** Helical CT assessment in hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Am J Roentgenol* **1999**;172:73-7
86. **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: 113-121
87. **Kim HJ, Kim AY, Hong SS, et al.** Biliary ductal evaluation of hilar cholangiocarcinoma: three-dimensional direct multi-detector row CT cholangiographic findings versus surgical and pathological results-feasibility study. *Radiology* **2006**; 238: 300-308
88. **Malhi H, Gores GJ.** Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 23, 1287-1296, **2006**
89. **Kim YJ, Yun M, Lee WJ, et al.** Usefulness of 18F-FDG PET in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2003**; 30: 1467-1472
90. **Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, et al.** Clinical role of (18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2002**; 29: 1047-1054
91. **Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Broering DC, et al.** FDG PET in the diagnosis of hilar cholangiocarcinoma. *Nucl Med Commun* **2001**; 22: 1277-1285
92. **İnal M, Aksungur EH, Akgül E, Demirbaş Ö, Oğuz M, Erkoçak E.** Biliary tuberculosis mimicking cholangiocarcinoma: Treatment with metallic endoprosthesis. *Am J Gastroenterol* **2000**;95:1069-1071
93. **İnal M, Doran F, Soyupak S, Uğuz A, Akgül E, Okur N.** Percutaneous biliary drainage: an alternative treatment for biliary fascioliasis. *Abdom Imaging* **2002**;27:552-556
94. **Nakayama A, Imamura H, Shimada R, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S.** Proximal bile duct stricture disguised as malignant neoplasm. *Surgery* **1999**; 125: 514-521
95. **Gerhards MF, Vos P, van Gulik TM, Rauws EA, Bosma A, Gouma DJ.** Incidence of benign lesions in patients resected for suspicious hilar obstruction. *Br J Surg* **2001**; 88: 48-51

96. **Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K**, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* **1990**; 107: 521–527
97. **Tsuda M, Kurihara N, Saito H**, et al. Ipsilateral percutaneous transhepatic portal vein embolization with gelatin sponge particles and coils in preparation for extended right hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* **2006**; 17: 989–994
98. **Rose SC. (2006)** Biliary system. In: Valji K (ed) *Vascular and Interventional Radiology*, 2nd ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, pp 544–567
99. **Lee MG, Park KB, Shin YM** et al. Preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma with contrast-enhanced three-dimensional fast imaging with steady-state precession magnetic resonance angiography: comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *World J Surg* **2003**; 27: 278–283
100. **Uchiyama K, Nakai T, Tani M** et al. Indications for extended hepatectomy in the management of stage IV hilar cholangiocarcinoma. *Arch Surg* **2003**; 138: 1012–1016
101. **Nimura Y, Kamiya J, Kondo S** et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **2000**; 7: 155–162.
102. **Sakamoto E, Hayakawa N, Kamiya J** et al. Treatment strategy for mucin-producing intrahepatic cholangiocarcinoma: value of percutaneous transhepatic biliary drainage and cholangioscopy. *World J Surg* **1999**; 23: 1038–1043
103. **Clary B, Jarnagin W, Pitt H, Gores G, Busuttil R, Pappas T**. Hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg* **2004**; 8: 298–302
104. **Seyama Y, Kubota K, Sano K, Noie T, Takayama T, Kosuge T, Makuuchi M**. Long-term outcome of extended hemihepatectomy for hilar bile duct cancer with no mortality and high survival rate. *Ann Surg* **2003**; 238: 73–83
105. **Kanai M, Nimura Y, Kamiya J** et al. Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. *Surgery* **1996**; 119: 498–504
106. **Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S**. Outcome of extended right hepatectomy after biliary drainage in hilar bile duct cancer. *Arch Surg* **1995**; 130: 759–763
107. **Özden I, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K, Sano T, Nimura Y**. Clinicopathological study on the intrahepatic bile ducts of segment 3. *World J Surg* **2002**; 26: 1441–1445
108. **Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J, Hayakawa N, Kondo S, Nagino M**, et al. Management of hilar cholangiocarcinoma — comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg* **2000**; 232: 166–74.

109. **Singh V, Kapoor VK, Saxena R, Kaushik SP.** Recovery of liver functions following surgical biliary decompression in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology* **1998**; 45: 1075-108162
110. **Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesata K, Nagasaka T, Nimura Y.** Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: An audit of 52 consecutive cases. *Ann Surg* **2003**; 238: 720-727
111. **Kawasaki S, Imamura H, Koabayashi A, Noika T, Miwa S, Miyagawa S.** Result of surgical resection for patients with hilar bile duct cancer. Application of extended hepatectomy after biliary drainage and hemihepatic portal ven embolization. *Ann Surg* **2003**; 238: 84-92
112. **Jagannath P, Dhir V, Shrikhande S, Shah RC, Mullerpatan P, Mohandas KM.** Effect of preoperative biliary stenting on immediate outcome after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* **2005**; 92: 356-36163
113. **Özden I, Tekant Y, Bilge O et al.** Endoscopic and radiologic interventions as the leading causes of severe cholangitis in a tertiary referral center. *Am J Surg* **2005**; 189: 702-706
114. **Sakata J, Shirai Y, Wakai T, Nomura T, Sakata E, Hatakeyama K.** Catheter tract implantation metastases associated with percutaneous biliary drainage for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* **2005**; 11: 7024-702770
115. **Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, Yamasaki S, Hasegawa H, Nishiura S, Shimamura Y.** Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J Jpn Surg Assoc* **1984**; 45: 1558-1564 71
116. **Kondo S, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S, Morikawa T, Katoh H.** Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann Surg* **2004**; 240: 95-10174
117. **Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S.** Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* **1999**; 29: 1099-110575
118. **Takayama T, Makuuchi M.** Preoperative portal vein embolization: is it useful? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **2004**; 11: 17-2076
119. **Miyagawa S, Makuuchi M, Kaxasaki S, Kakazu T.** Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* **1995**; 169: 589-594
120. **Neuhaus P, Jonas S, Bechstein WO, Lohmann R, Radke C, Kling N, Wex C, Lobeck H, Hintze R.** Extended resections for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* **1999**; 230: 808-818; discussion 81967

121. **Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J, Abrams RA, Hruban RH.** Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Ann Surg* **2002**; 236: 355-366; discussion 366-36878
122. **Noie T, Bandai Y, Kubota K, Abe H, Makuuchi M.** Extended right trisegmentectomy for hilar bile duct carcinoma. *Hepatogastroenterology* **1997**; 44: 998-100179
123. **Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T.** Safety and effectiveness of left hepatic trisegmentectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg* **2005**; 29: 723-72780
124. **Nagino M, Kamiya J, Arai T, Nishio H, Ebata T, Nimura Y.** "Anatomic" right hepatic trisectionectomy (extended right hepatectomy) with caudate lobectomy for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* **2006**; 243: 28-3281
125. **Miyazaki M, Ito H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Shimizu Y, Okuno A, Nozawa S, Nukui Y, Yoshitomi H, Nakajima N.** Segments I and IV resection as a new approach for hepatic hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg* **1998**; 175: 229-23182
126. **Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kanai M, Uesaka K, Hayakawa N, Yamamoto H, Kondo S, Nishio H.** Segmental liver resections for hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* **1998**; 45: 7-1383
127. **Kawarada Y, Isaji S, Taoka H, Tabata M, Das BC, Yokoi H.** S4a + S5 with caudate lobe (S1) resection using the Taj Mahal liver parenchymal resection for carcinoma of the biliary tract. *J Gastrointest Surg* **1999**; 3: 369-37315
128. **Tsuzuki T, Ogata Y, Iida S, Nakanishi I, Takenaka Y, Yoshii H.** Carcinoma of the bifurcation of the hepatic ducts. *Arch Surg* **1983**; 118: 1147-115113
129. **Sugiura Y, Nakamura S, Iida S, Hosoda Y, Ikeuchi S, Mori S, Sugioka A, Tsuzuki T.** Extensive resection of the bile ducts combined with liver resection for cancer of the main hepatic duct junction: a cooperative study of the Keio Bile Duct Cancer Study Group. *Surgery* **1994**; 115: 445-45114
130. **Mizumoto R, Suzuki H.** Surgical anatomy of the hepatic hilum with special reference to the caudate lobe. *World J Surg* **1988**; 12: 2-1043
131. **Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S.** Hepatic segmentectomy with caudate lobe resection for bile duct carcinoma of the hepatic hilus. *World J Surg* **1990**; 14: 535-543; discussion 54444
132. **Ogura Y, Mizumoto R, Tabata M, Matsuda S, Kusuda T.** Surgical treatment of carcinoma of the hepatic duct confluence: analysis of 55 resected carcinomas. *World J Surg* **1993**; 17: 85-92; discussion 92-9345

133. **Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Maeda S, Kondo S, Yasui A, Shionoya S.** Hepatopancreatoduodenectomy for advanced carcinoma of the biliary tract. *Hepatogastroenterology* **1991**; 38: 170–17527
134. **Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Ogiwara M.** Second-stage pancreatojejunostomy following pancreatoduodenectomy in high-risk patients. *Am J Surg* **1994**; 168: 66–6887
135. **Kubota K, Makuuchi M, Takayama T, Sakamoto Y, Harihara Y, Kimura W.** Appraisal of two-staged pancreatoduodenectomy: its technical aspects and outcome. *Hepatogastroenterology* **2000**; 47: 269–27489
136. **Seyama Y, Kubota K, Kobayashi T, Hirata Y, Itoh A, Makuuchi M.** Two-staged pancreatoduodenectomy with external drainage of pancreatic juice and omental graft technique. *J Am Coll Surg* **1998**; 187: 103–10588
137. **Kondo S, Katoh H, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, Okushiba S.** Portal vein resection and reconstruction prior to hepatic dissection during right hepatectomy and caudate lobectomy for hepatobiliary cancer. *Br J Surg* **2003**; 90: 694–69790
138. **Yamanaka N, Yasui C, Yamanaka J, Ando T, Kuroda N, Maeda S, Ito T, Okamoto E.** Left hemihepatectomy with microsurgical reconstruction of the right-sided hepatic vasculature. A strategy for preserving hepatic function in patients with proximal bile duct cancer. *Langenbecks Arch Surg* **2001**; 386: 364–36891
139. **Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, Kosuge T, Kimata Y, Sakuraba M, Yamamoto J, Ojima H.** Clinical significance of reconstruction of the right hepatic artery for biliary malignancy. *Langenbecks Arch Surg* **2006**; 391: 203–20892
140. **Lygidakis N.J.L, Tytgat G.N. J,** Hepatobiliary and Pancreatic Malignancies. **1989**.s.355
141. **Ringe B, Witteking C, Bechstein WO, Buzendahl H, Pichlmayr R.** The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancies: a retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* **1988**; 209, 88 –98.
142. **Klempnauer J, Ridder GJ, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R.** What constitutes long-term survival after surgery for hilar cholangiocarcinoma? *Cancer* **1997**; 79.26 –34.
143. **Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, et al.** Surgical treatment in proximal bile duct cancer — a single-center experience. *Ann Surg* **1996**; 224: 628–38.
144. **Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, et al.** Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* **2004**; 24: 201–7.
145. **Cameron J.L.** *Current surgical therapy*. sixth edition. Mosby inc. **2001**; 450–463

146. **Lee KH, Lee DY, Kim KW.** Biliary intervention for cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* **2004**;29: 581–589
147. **Witzigmann H, Berr F, Ringel U,** et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to R1/R2 resection. *Ann Surg* **2006**;244: 230–239
148. **Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann F.** Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* **2005**;100: 2426–2430
149. **Berr F.** Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* **2004**; 24: 177–187
150. **Shim CS, Cheon YK, Cha SW,** et al. Prospective study of the effectiveness of percutaneous transhepatic photodynamic therapy for advanced bile duct cancer and the role of intraductal ultrasonography in response assessment. *Endoscopy* **2005**; 37: 425–433
151. **Lauffer JM. Bear HU. Schajor M. Halter F. BUCHler MW.** Choledocholithiasis at the hepatic confluence mimicking a hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology*. **1998**;45:2339–2343
152. **Corvera CU. Blumgart LH. darvishian F** et al. Clinical and pathologic features of proximal biliary strictures masquerading as hilar cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* **2005**;2001:862–869.
153. **Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S,** et al. Cholangiocarcinoma — a spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* **1996**;224:463– 73.
154. **Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, Madariaga JR, Lee RG, Dvorchik I,** et al. Treatment of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumors) with hepatic resection or transplantation. *J Am Coll Surg* **1998**; 187:358–64.
155. **Todoroki T, Kawamoto T, Koike N, Takahashi H, Yoshida S, Kashiwagi H,** et al. Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival. *Br J Surg* **2000**;87:306–13.
156. **Weber SM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR.** Staging laparoscopy in patients with extrahepatic biliary carcinoma. *Ann Surg* **2002**;235:392–9.
157. **Hemming AW, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Howard RJ.** Surgical management of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* **2005**; 241: 693–699; discussion 699–70220
158. **Gerhards MF, van Gulik TM, de Wit LT, Obertop H, Gouma DJ.** Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma--a single center experience. *Surgery* **2000**; 127: 395–40499
159. **Malhi H, Gores G.J.** Review article: the modern diagnosis and therapy of Cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* **2006**;23, 1287–1296

160. **Gabriele M, Gianfranco G**, Hilar cholangiocarcinoma: MRI/MRCP in staging and treatment planning. *Abdom Imaging* (2007) DOI: 10,1007/s00261-007-9281-6
161. **Suguru H, Iwao I, Hideaki F**. Surgical Resection of Hilar Cholangiocarcinoma: Analysis of Survival and Postoperative Complications. *World J Surg* (2007) 31,1256–1263
162. **Gerd Otto**. Diagnostic and surgical approaches in hilar Cholangiocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* (2007) 22: 101–108
163. **Ronald S. Chamberlain, MD**, and Leslie H. Blumgart, MD. Hilar Cholangiocarcinoma: A Review and Commentary. *Annals of Surgical Oncology*, 2000;7(1):55–66
164. **Cheng-Hsi Su** et all. Influencing Postoperative Morbidity, Mortality, and Survival After Resection for Hilar Cholangiocarcinoma *Annals of Surgery* 1996;Vol. 223, No. 4, 384–394
165. **Otto G, Romanehsen B, Bittinger F, Mönch Ch, Thelen M, Hadian A, Lohse AW** (2004) Preoperative imaging of hilar cholangiocarcinoma: surgical evaluation of standard practises. *Z Gastroenterol* 42,9–14

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Musa POLAT
Doğum Tarih ve Yeri : 1974/ELBİSTAN
Medeni Durumu : Evli
Adres : Cemalpaşa Mh. 7.sk. No:11 Erdoğan apt.
Kat:5 No:5
Seyhan/ADANA
Telefon : 0 322 4597335
Fax : -
E-mail : mpolatt@yahoo.com
Mezun olduğu tıp fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa mezuniyet derecesi : -
Görev yerleri : Diyarbakır Merkez Sağlık Ocağı,
Kahramanmaraş Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Merkezi
Dernek Üyelikleri : ÇÜTF Mezunlar Derneği
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar : -