



**T.C.**  
**MERSİN**  
**ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**KOLANJİOSELÜLER KANSERDE CDX2**  
**PROTEİNİNİN PROGNOZ VE KLİNİK**  
**PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Osman**  
**ÇERKEZOĞLU**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Kadir**  
**ESER**



T.C.  
MERSİN  
ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**KOLANJİOSELÜLER KANSERDE CDX2  
PROTEİNİNİN PROGNOZ VE KLİNİK  
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Osman  
ÇERKEZOĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr Kadir  
ESER**

**Bu tez, 2023-2-TP3-492 kodlu proje olarak  
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma  
Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.**

## TEŐEKKÜR

Zorlu bir s¼reç olan uzmanlık eğitimimin artık sonuna geldiğim bu dönemde baŐta tez hocam sayın Doç. Dr. Kadir ESER olmak üzere üzerimde emeği olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma teŐekk¼r ederim.

Tez s¼recinde çalışmamızda immunohistokimyasal olarak patoloji preparatlarının değerlendirilmesini sağlayan ve bizden yardımını esirgemeyen değerli Prof. Dr. Tuba KARA hocam, Dr. AyŐe T¼RKMEN ve G¼zde B¼Y¼KEKİZ 'e teŐekk¼r ederim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli yan dal uzmanlarına bana katkılarından dolayı teŐekk¼r ederim.

Uzmanlık eğitimi s¼recinde birlikte çalıŐtıđım tüm asistan ve intörn meslektaŐlarıma, hemŐirelerimize ve personellerimize teŐekk¼r ederim.

Asistanlığımın ilk anından itibaren her zaman her koŐulda yanımda olan bu s¼reçte de desteğini esirgemeyen canım eŐim Duygu ÇERKEZOğLU'na, her zaman her koŐulda yanımda olan, beni b¼y¼t¼p yetiŐtiren, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Semra ÇERKEZOğLU'na ve yine desteklerine esirgemeyen kardeŐlerim Orhan ÇERKEZOğLU ve İbrahim ÇERKEZOğLU'na teŐekk¼r ederim.

## İÇİNDEKİLER TABLOSU

ÖZET .....	5
ABSTRACT .....	7
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	9
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.Anatomi .....	12
2.1.1.Sınıflamalar.....	18
2.2. Patofizyoloji .....	19
2.3. Etiyoloji.....	21
2.4. Epidemiyoloji.....	25
2.5. Klinik Bulgular .....	26
2.6. Moleküler Genetik Çalışmalar .....	27
2.7.Laboratuar Bulgular .....	29
2.8.Görüntüleme Yöntemleri .....	30
2.9.Doku Tanısı .....	33
2.9.1.Epidermal Mezenkimal Transizyon (EMT).....	36
2.9.2. Matriks Metalloproteinaz Protein (MMP) .....	36
2.10.Evrelleme .....	42
2.10.1.Patoloji ve Genetik .....	44
2.10.2.Yayılm .....	46
2.11.Tedavi.....	46
2.11.1.Kemoterapi.....	48
2.11.2.Fotodinamik Terapi.....	50
2.11.3.Radyoterapi.....	51
2.11.4.Ortotropik Karaciğer Transplantasyon .....	51
2.11.5.Cerrahi Metodlar.....	51
2.12.CDX2 (Caudal ilişkili homeobox geni 2) .....	53
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	55
3.2.Yöntem .....	56
3.2.1.CDX-2 İmmünohistokimyası .....	56
3.2.2.Histopatolojik İnceleme.....	57
3.3.İstatistiksel Analiz .....	59
4.BULGULAR.....	60
4.1.Sağkalım Analizi .....	67
5.TARTIŞMA .....	75
6.SONUÇ VE ÖNERİLER .....	81
7.KAYNAKÇA.....	84
8.TABLolar DİZİNİ .....	100

9.ŞEKİLLER DİZİNİ.....	101
10.KISALTMALAR .....	102

## ÖZET

Kolanjiyelüler kanser safra yolu ve safra kesesi epitel hücre kökenli invaziv bir kanserdir. Stem cell hastalığı olarak kabul edilir. Kolanjiokarsinom erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmektedir. Görülme sıklığı intrahepatik kolanjiokarsinom için gittikçe yükselmektedir. Prevalansı 0.5-1.2/100.000 kişidir. 5 yıllık survey ortalama %5-10'dur. Postoperatif 5 yıllık survey ise %25-30 civarındır. Metastatik olgularda kemoterapi tedavisine rağmen ortalama yaşam süresi 8-12 ay sürmektedir. Doğu Asya ülkelerinde, Japonya'da, Şili'de, Hindistan'da diğer ülkelere kıyasla daha sık görülmektedir.

Kolanjiokarsinomların %70-80'i perihiler, %20-30 distal ve %5-10 intrahepatik tümör şeklindedir. Etyolojide karaciğer filariasis, PSK ve hepatolitiazis gibi çeşitli faktörler bulunmuştur. Geç tanı alınması ve tedaviden yeterli survey yanıtı alınamaması nedeniyle üzerinde çalışılmaktadır. Kemoterapi faydası nispidir.

Kaudal ilişkili homeobox gen ailesinden olan CDX2 (Caudal homeobox 2) küçük ve büyük epitel hücrelerinde eksprese edilir. CDX2 bağırsak epitel hücrelerinin farklılaşma sürecinde ve çoğalma sürecinde görev alır. CDX2 malignitelere prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. Kolon, ince barsak tümörlerinde oldukça fazla üretilmektedir. Özefagus, mide, safra kesesi, ince barsak-kolon nöroendokrin tümörde de fazlaca sentezlenir. CDX2'nin yıkılması ile, in vitro hücre proliferasyonunu uyardığı ve in vivo tümöral oluşum hızlandırdığı görülmüştür. G0/G1-S döngüsü indüklenmektedir. Aşırı ekspresyonunda hücre proliferasyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir. Nükleer reaktivite baz alınarak incelenmektedir. Anormal ekspresyonu hepatolitiazis ile ilişkili olan müsinöz ICC ve intraduktal papiller biliyer neoplazide MUC2'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji kliniğine 10 yıl boyunca başvuran kolanjiokanser tanılı hastalarda CDX2'nin sağkalıma etkisini araştırmayı amaçladık. HCC ile kombine tanılı, pankreas başı kitlesi olan ve erken evre-operasyona uygun hastalar dahil edilmedi. Çalışmayı 63 olgu ile yaptık. Hastalar yaş, cinsiyet, exitus durumu, ECOG düzeyi,

hepatolitiiazis varlığı, bilirubin düzeyi, kemoterapi alıp-almadığı ve tümör differansiasyon derecesine göre incelendi. Patoloji preparatları CDX2 proteini ile immünohistokimyasal olarak boyandı. CDX2 ile boyanma %26,9 olarak bulundu. Toplam hastaların tanı yaşı minimum 35 iken maksimum 85'dir. Ortalama yaşları ve sapması  $65.41 \pm 10.26$  idi. Hastaların %42,9'u erkek, %57,1'i kadın idi. Hastaların %87,3'ü exitus iken, %12,7'si hayatta kalmış idi. Hastaların ECOG durumu incelendiğinde %88,9 hasta ECOG 0-1 saptanmış iken, %11,1'inde ECOG 2 saptanmıştır. Hastaların hepatolitiiazis durumu incelendiğinde %57.1'inde hepatolitiiazis yok, %42,9'unda hepatolitiiazis var idi. Bilirubin dağılımı %79,3'inde normal, %20,7'sinde ise normal idi. Hastaların kemoterapi durumu dağılımında kemoterapi öyküsü olmayan %44.4, kemoterapi öyküsü olan grup %55,6 idi. Hastaların kemoterapi türü dağılımında; %86'sinde en fazla oranda sisplatin ve gemsitabin, %8'i sadece gemsitabin, %3'ü oksaliplatin ve kapesitabin, %3'ü gemsitabin ve oksaliplatin tedavisi verilmiş idi. Hastaların diferansiasyon dağılımında %33,3'ü iyi differansiye, %27'si orta differansiye ve %39,7'si ise kötü differansiye idi.

CDX2 durumuna göre CDX2 pozitif olan hastalarda median sağkalım süresi negatif olanlara göre daha uzun bulunmuştur. İstatistiksel olarak CDX2 değişkeninin toplam sağkalım süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür. Aynı zamanda CDX2 iyi differansiasyon ile ilişkilendirilmiştir. CDX2 pozitif hastalarda kemoterapi alma oranı istatistiksel olarak fazla idi.

Multivariate analiz yapıldığında kemoterapi alıp-almama durumu ile CDX2 arasındaki anlamlı sağkalım ilişkisi kaybolmaktadır. Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldıktan sonra kemoterapi öyküsü olan grupta CDX2 pozitif olan hastaların negatif olanlara oranla daha uzun median sağkalım süresi olduğu bulunmuştur. İstatistiksel olarak CDX2 değişkeninin kemoterapi öyküsü olan grupta toplam sağkalım üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür. Kemoterapi almayan CDX2 pozitif hastalarda anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak mevcut durumun bu gruptaki hasta sayısı az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kolanjioselüler kanserde CDX2 iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Kolanjioselüler kanser, CDX2

## ABSTRACT

Cholangiocellular cancer is an invasive cancer of the biliary tract and gallbladder epithelial cell origin. It is considered a stem cell disease. Cholangiocarcinoma is more common in men than in women. The incidence is increasing for intrahepatic cholangiocarcinoma. The prevalence is 0.5-1.2/100.000 persons. The 5-year survival is 5-10% on average. Postoperative 5-year survival is 25-30%. Despite chemotherapy treatment in metastatic cases, the average life expectancy is 8-12 months. It is more common in East Asian countries, Japan, Chile, Chile and India compared to other countries. Cholangiocarcinomas are 70-80% perihilar, 20-30% distal and 5-10% intrahepatic tumours. Various factors such as liver filariasis, PSC and hepatolithiasis have been found in the etiology. It is being studied because of late diagnosis and inadequate survival response to treatment. The benefit of chemotherapy is relative.

CDX2 (Caudal homeobox 2), a member of the caudal associated homeobox gene family, is expressed in small and large epithelial cells. CDX2 is involved in the differentiation and proliferation process of intestinal epithelial cells. CDX2 is used as a prognostic factor in malignancies. It is highly produced in colon and small intestine tumours. It is also synthesised in oesophagus, stomach, gall bladder, small intestine-colon neuroendocrine tumours. Knockdown of CDX2 stimulates cell proliferation in vitro and accelerates tumour formation in vivo. G0/G1-S cycle is induced. It has been shown that cell proliferation is inhibited in overexpression. It is analysed on the basis of nuclear reactivity. Abnormal expression was found to be associated with overexpression of MUC2 in mucinous ICC and IPN, which is associated with hepatolithiasis.

In this thesis, we aimed to investigate the effect of CDX2 on survival in patients with cholangiocarcinoma admitted to the Oncology Clinic of Mersin University Faculty of Medicine for 10 years. Patients with HCC combined with HCC, pancreatic head mass and early stage-operable patients were excluded. We conducted the study with 63 patients. Patients were analysed according to age, gender, exitus status, ECOG level, presence of hepatolithiasis, bilirubin level, chemotherapy or not, and tumour differentiation grade. Pathological

preparations were immunohistochemically stained with CDX2 protein. CDX2 staining was found to be 26.9%. The minimum age at diagnosis was 35 years and the maximum age was 85 years. The mean age and deviation were  $65.41 \pm 10.26$ . 42.9% of the patients were male and 57.1% were female. While 87.3% of the patients were exitus, 12.7% survived. When the ECOG status of the patients was analysed, 88.9% of the patients had ECOG 0-1, while 11.1% had ECOG 2. When the hepatolithiasis status of the patients was analysed, 57.1% had no hepatolithiasis and 42.9% had hepatolithiasis. Bilirubin distribution was normal in 79.3% and high in 20.7%. The distribution of chemotherapy status of the patients was 44.4% without chemotherapy history and 55.6% with chemotherapy history. Regarding the type of chemotherapy, 86% of the patients received cisplatin and gemcitabine, 8% received only gemcitabine, 3% received oxaliplatin and capecitabine, 3% received gemcitabine and oxaliplatin. Differentiation distribution of the patients was 33.3% well differentiation, 27% moderate differentiation and 39.7% poor differentiation.

According to CDX2 status, median survival time was found to be longer in CDX2 positive patients compared to negative patients. Statistically, CDX2 variable was found to have a significant effect on the duration of exitus. At the same time, CDX2 has been associated with good differentiation. The rate of receiving chemotherapy was statistically higher in CDX2 positive patients. When multivariate analysis is performed, the significant survey with chemotherapy factor and CDX2 positivity disappears. After the patients were separated according to whether they received chemotherapy or not, it was found that CDX2 positive patients in the group with chemotherapy history had a longer median survival time compared to negative patients. Statistically, CDX2 variable was found to have a significant effect on the duration of exitus in the group with chemotherapy history. No significant difference was observed in CDX2 positive patients who did not receive chemotherapy. However, the current situation is thought to be due to the small number of patients in this group. In cholangiocellular cancer, CDX2 is associated with good prognosis.

**Keywords:** Cholangiocellular cancer, CDX2

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolanjiyelüler kanser safra ve safra yolu epitelinden köken alır. Görülme sıklığı ve mortalitesi gittikçe artış göstermektedir. Kolanjiyelüler kanser stem cell hastalığı olarak bilinir. Tanısı nispeten kolaydır ancak tedavi kısmı zordur.

Daha önceleri intrahepatik safra yolu kanseri primer tümörler grubunda iken, şu anda intrahepatik safra yolu (İHSY) tümörleri kolanjiokarsinom grubuna dahildir.Kolanjiokarsinom tabiri; intrahepatik, distal ve perihiler safra yolu maligniteleri için kullanılmaktadır (Tablo 1)<sup>1</sup>.

**Tablo 1.** Safra yolu tümörleri için sınıflama

Kolanjiokarsinom
İntrahepatik kolanjiokarsinom
Ekstrahepatik kolanjiokarsinom
Perihiler kolanjiokarsinom
Distal kolanjiokarsinom (Ampulla Vateri tümörleri dahil)
Safra kesesi kanseri

Karaciğer tümörlerin %5'i primer tümörlerdir. Primer malign tümörlerin yaklaşık %70'ini hepatosellüler karsinom, yaklaşık %14'ünü kolanjiokarsinom ve geri kalanını mezenkimal tümörler oluşturur. Kolanjiokarsinomların ise %5-10'u intrahepatik gruptadır<sup>2</sup>.

İntrahepatik kolanjiokarsinom görülme sıklığı ve ölüm oranları son 30 yılda artmaktadır. Ancak diğer kolanjiokarsinom tiplerinin görülme sıklığı ise azalmaktadır<sup>3,4</sup>.

Kolanjiokarsinom erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenmektedir. Görülme sıklığı intrahepatik kolanjiokarsinom için gittikçe yükselmektedir. Prevalansı 0.5-1.2/100.000 kişidir. 5 yıllık survey ortalama %6-10'dur. Postoperatif 5 yıllık survey ise %25-30 civarındadır. Metastatik olgularda kemoterapi tedavisine rağmen ortalama yaşam süresi 8-12 ay sürmektedir. Doğu Asya ülkelerinde, Japonya'da, Şili'de, Hindistan'da diğer ülkelere kıyasla daha sık görülmektedir.

Kolanjiokarsinomların %70-80 perihiler, %20-30 distal ve %5-10 intrahepatik tümör grubundadır<sup>5</sup>. Perihiler tip bir klatskin tümördür. Sağ ve sol hepatic fleksura birleşme yeri en sık görüldüğü lokalizasyonludur.%50-60 civarı burada görülür. Karaciğere invazyon gösterebilir.

İntrahepatik ve ekstrahepatik tümörlerin sınıflamasındaki büyüme özelliğine göre kolanjiokarsinomlar 3 sınıfta incelenir. Bunlar; intraduktal, periduktal infiltratif, kitle oluşturan tip kolanjiokarsinom şeklindedir.

Ekstrahepatik tümörler nodüler, papiller, sklerozan şeklinde sınıflanmaktadır<sup>6</sup>.

Perihiler, distal ve intrahepatik kolanjiokarsinom her biri ayrı özellikler barındırır. Farklı tedavi modülleri mevcuttur<sup>7,8</sup>.

İntrahepatik kolanjiokarsinom ve hepatoselüler kanser aynı stem cell kökenlidir<sup>9,10</sup>. İntrahepatik kolanjiokarsinom multipotent stem cell kökenlidir. İntrahepatik kolanjiokarsinom hücre kökeni; displastik-immatür kolanjiyosit, hepatic progenitör hücre, diferansiye hepatositler ve peribiliyer bez şeklindedir.

Safra kesesi kanserleri de agresif seyirlidir. Survey düşüktür. GİST'in beşinci en sık görülen kanseridir. Büyük bir çoğunluğunda vakalar geç tanı alır veya tesadüfen saptanır. Yüksek implantasyon gösterirler.Lenfatik yayılım sıktır. En iyi tedavi şekli cerrahidir<sup>11,12</sup>.

Transplantasyon ve cerrahi tedavi en iyi seçenektir. Cerrahi sonrası dahil 5 yıllık survey oranı yaklaşık olarak %30-35'tir<sup>13</sup>.

Uzun süreli sağkalımı etkileyen faktörler; CA19-9 düzeyi, kemoterapi-radyoterapi alıp almadığı, negatif cerrahi sınır olup-olmadığı, ERCP/konulan stent tipi şeklinde sıralanabilir<sup>14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26</sup>. Aynı zamanda lokorejyonel neoadjuvan ve palyasyon tedavilerinin de anlamlı sağkalım farkı yarattığı gözlenmiştir<sup>27,28</sup>.

Etyolojide karaciğer filariasis, primer sklerozan kolanjit, hepatolitiazis gibi nedenler bulunmuştur<sup>29,30</sup>.

Malignite biyolojisindeki yenilikler, biyomolekül biyopsi ve serum markerların kullanımına olanak sağlamıştır. Kolanjioselüler kanserde erken teşhis, önleme ve tedavide yeni marker ihtiyacı duyulmaktadır.

Kaudal ilişkili homeobox gen ailesinden olan CDX2 (Caudal homeobox 2) küçük ve büyük epitel hücrelerinde eksprese edilir<sup>31</sup>. CDX2 bağırsak epitel hücresinin farklılaşma sürecinde ve çoğalma sürecinde görev alır<sup>31,32</sup>. Ektopik CDX2 ekspresyonu intestinal metaplazi ve Barrett's Özefagus ile ilişkilidir. Bu bulgu in vivo ve in vitro olarak kanıtlanmıştır<sup>33,34</sup>.

CDX2 malignitelerde prognoz açısından değerlendirilmiştir. Mide kanseri, özofagus kanseri, kolon kanseri, intrahepatik papiller neoplazi gibi malignitelerde eksprese edildiği saptanmıştır<sup>33,35-40</sup>.

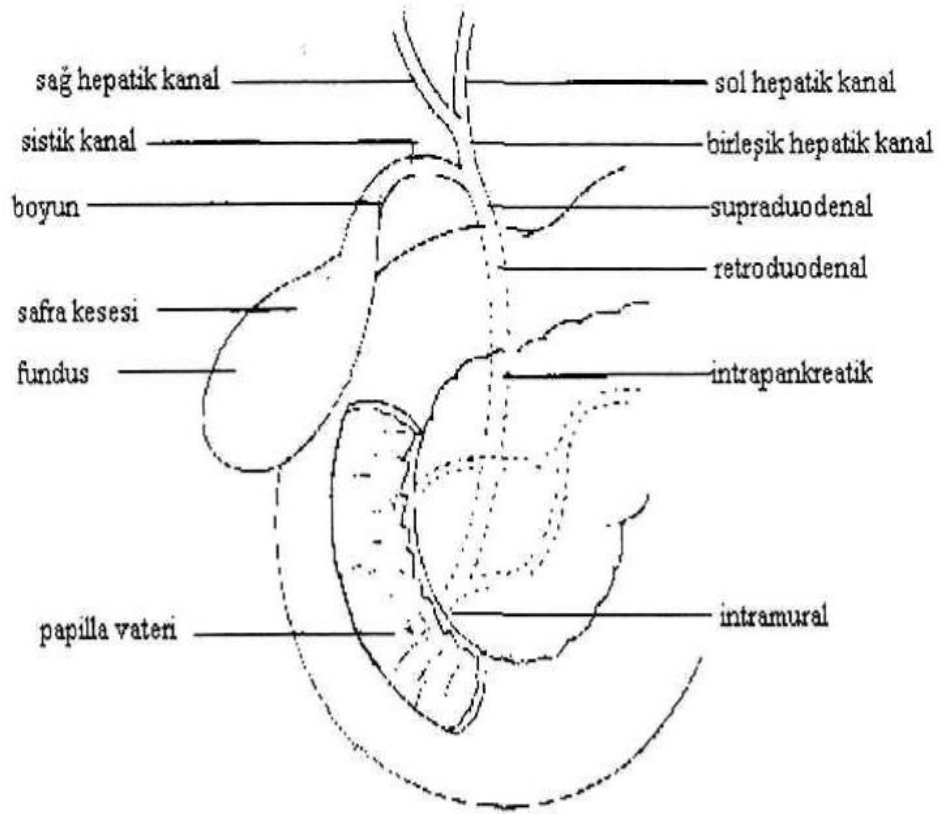
Kolanjioselüler kanserdeki sağkalım etkisi ve özellikle ileri evre hastalarda sağkalım ile ilişkisi açısından hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji kliniğine 10 yıllık süre boyunca başvurmuş doku tanısı mevcut kolanjioselüler kanser tanılı hastalarda CDX2'nin sağkalıma ve prognoza etkisini araştırma amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Anatomi

Karaciğer ve safra yolları ön barsak ventral yüz divertikülden meydana gelir.Divertikülün kaudalinden pankreas, ara kısmından safra kesesi, baş kısmından karaciğer oluşur. Karaciğer divertikülünden ise sonraki safhalarda safra kanalı ve safra yolu gelişmeye başlar. Safra yolları sağ ve sol birleşerek hepatik kanalı meydana getirir. İnsanların yüzde 25'i sağ lob kanalları sol kanal ile birleşerek koledok oluşturur. Hepatik kanal 4cm'dir. Bu kanal sistik kanalla birleşir ve koledok meydana getirir. Koledok duodenal 2. kısım arka kısmı ile gastrointestinal sisteme dahil olur. Bir çok insanda bu sisteme dahil olmadan pankreas ile birleşir. Bu kanal ise oddi sfinkter ile çevrilmiş haldedir.

Hepatik kanallar birleşerek ana hepatik kanal oluşturur. Ana hepatik kanal, safra kesesi, koledok, sistik kanal ekstrahepatik safra yolunun bileşenleridir. Hepatik kanalların her biri 3-4 cm uzunluğundadır. Birleşme yerleri portal ven sağ dalına ayrıldığı bifurkasyo önünde ve karaciğer hilusundadır. Karaciğer 2,3 ve 4. segmentlerini sol kanal; 5,6,7 ve 8 segmentleri sağ kanal drenajını sağlar. Segment 1 yani kaudat lob kanalı ise %15 popülasyon da sol hepatik kanala, %80 popülasyonda her iki kanala drene olmaktadır. Sağ sol hepatik kanal çoğunlukla ekstrahepatik alanda birleşir.Sağ hepatik kanalın ekstrahepatik alandaki uzunluğu az, sol hepatik kanalın 2 cm ve üzeri şeklidir<sup>41</sup>.

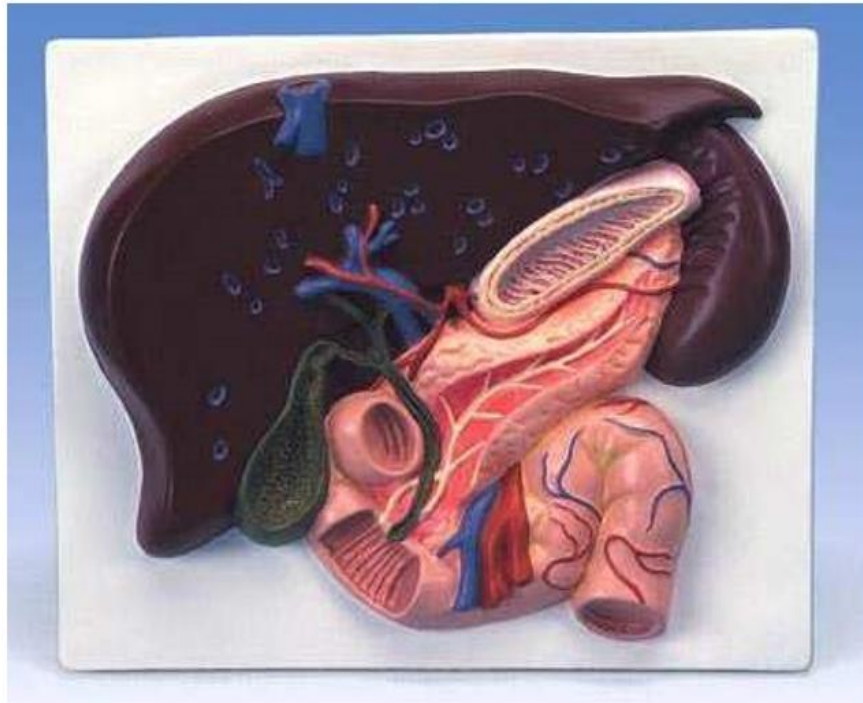


**Şekil 1.** Dış safra yollarının anatomisi<sup>41</sup>

Safra kesesi ise; karaciğerin alt yüzünde sağ ve sol ayrımında armut şekilli bir organdır. Nadiren periton ile kaplıdır. Bu durum torsiyon riski barındırır. Safra kesesi hacmi ortalama 50 cc dir. 4 anatomik bölümden oluşur. Bunlar fundus, infundibulum boyun ve gövde şeklindedir. En geniş kısmı fundustur. Karaciğer kenarına kadar uzanmaktadır. Düz kastan zengindir. Safranın akışını engelleyen bazı durumlarda ele gelir. Aşağı doğru katlı halde 'Frigyalı şapkası' şeklinde de olabilir. İfundibulum ve gövde ise elastik doku açısından zengindir. Depo işlevindedirler. Boyun kısmı gövdeden oluşur. Sistik kanal ile birleşir. Boyun kısım cepleşme yaparak 'infundibulum' veya 'hartmann poşu' oluşturur. Sistik kanal içerisinde Heister spiral kapağı mevcuttur. Bu safra akımına karşı direnç meydana getirir. Sistik kanal ortalama 2-4 cm kadar uzunluktadır. Kese ile karaciğer arası akımı meydana getiren kanallar vardır. Bunlara luschka kanalları denilir. Kolesistektomi operasyonlarında görülmediği durumlarda safra fistülüne neden olurlar. Popülasyonun %75'inde sistik kanal koledok açısı dik

şekildedir ve sağ hepatic arterin arka lokalizasyondadır. Bazen sistik kanal retroduodenal kanala veya sağ hepatic kanala da açılmış olabilir. Sistik kanalın hepatic kanal ile birleşmesi farklı lokalizasyonlarda olabileceğinden cerrahi açıdan büyük önem arz etmektedir. Safra kesesinin kanlanması ise sistik arter sağlar. Sağ hepatic arterden dal almaktadır. Nadiren superior mezenterik arter, sol hepatic arter veya gastroduodenal arterden dal alabilir. Sistik arter, sağ hepatic arterden dallandığında genelde sistik kanala iç kısım komşusudur. Fakat arter common hepatic arter veya sağ hepatic arter proksimalinden dal almış ise ligatüre edilme esnasında hepatic kanal yaralanma riski mevcuttur. Venöz akım sistik ven, portal ven ve doğrudan karaciğere giren venler aracılığı ile sağlanır. Lenfatik akım karaciğer ve portal ven etrafındaki lenf nodları sayesinde gerçekleşir.

Postganglionik vagus lifi ile motor innervasyon sağlanır. Kesenin tonus artışından sorumludur. Postganglionik vagus lifleri çölyak pleksustan köken alır. Sempatik ve sekretuar lifler T8-T9 sempatik gangliondan gelmektedir. Yine çölyak pleksustan köken alırlar<sup>41</sup>.



**Şekil 2.** Hepatobilyer alan, portal triad ve pankreas ilişkisini gösteren kesit<sup>41</sup>.

Koledok ap uzunluğu yaklaşık 4-9 mm dir. Koledok st/supraduodenal bölümü portal ven ve sağ hepatik arter önünde, küçük omentum altında yer alır. Alt/intrapankreatik kısmı pankreas arkasında yer alır. Bir tünel ile duodenum 2. kısma açılır. Orta/retroduodenal bölüm ise vci nnden, duodenum 1. kısım arkasından ve portal ven dış yanından geçer. Koledok oblik şekilde uzanırken arka-i duvardan pankreas kanalı dahil olarak Ampulla Vateri oluşturur. Ampulla ise duodenum içine doğru müköz membran çıkıntısı ile papilla oluşturur. Popülasyon %15 inde ise bu kanallar duodenuma ayrı şekilde açılır. Bazen iki kanal duodenal duvar içinde birleşebilir<sup>41</sup>.

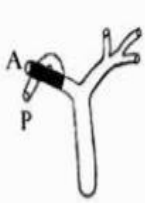
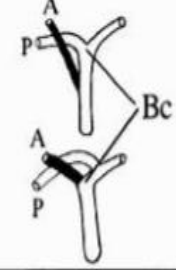
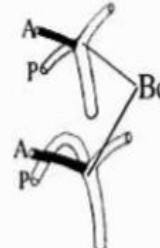
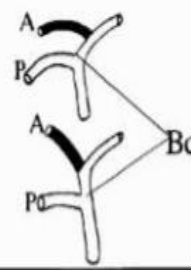
Safra kanalı dolaşım beslenmesinde artış olduğu araştırmalarla gösterilmiştir. Zengin bir damar ağına rağmen kolesistektomi esnasında arter hasarı riski mevcuttur.

Yapılan araştırmalara göre son yıllarda safra kanalı kanlanmasında büyük oranda artış gözlenmektedir. Diğer bir sorun zengin bilier kanal vaskülarizasyonuna rağmen kolesistektomiye bağlı arter hasarı gelişir ise iskemiye neden olabilmektedir. Cerrahi sonrası safra yolu darlığı oluşumuna neden olur.

Safra kanalı hiler, supraduodenal ve retropankreatik olarak üç segmentli bir yapıya sahiptir. Supraduodenal kanalı hepatik arter sağ dalı, sistik arter, gastroduodenal arter, retroduodenal arter ve pankreatikoduodenal arter sağlar. Kanlanması aksiyel şekilde olmaktadır. Supraduodenal duktusu 8 arter besler. Duktus yanında seyreden saat 9 ve saat 3 arterleri bulunmaktadır. Supraduodenal duktusu %60 oranında inferior büyük damarlar besler. Yukarı doğru seyreder. %38 hepatik arter sağ dalından beslenir. Aşağı doğru seyreder. %2 oranında ise kanlanma non-aksiyel olup direkt olarak hepatik arter tarafınan beslenir ve safra kanalı ile paralel seyirlidir. Hiler kısmı ise supraduodenal duktus etrafı damarsal aę ile beslenmesini sağlar. Retropankreatik ana safra kanalı retroduodenal arter ile beslenir. Damarsal ağlar bu bölgede mural pleksus meydana getirir. Ekstrahepatik safra yolu venöz ağı da arter ağı gibidir. Sağ ve sol yandaki venler drenajın büyük çoğunluğundan sorumludur. Kese de buraya drene olmaktadır. Direkt portal sisteme karışmaz. Ekstrahepatik safra yolları karaciğere doğru ilerleyen kendine ait bir portal sistem barındırır<sup>41</sup>.

Hiler tip kolanjiokanser cerrahisinde genelde sağ taraftan yapıldığı için, sağ hepatic duktus, posterior segmental ve anterior segmental duktus lokalizasyonu iyi bilinmelidir. Sağ hepatic duktus ise farklı varyasyonlarda bulunabilmektedir<sup>42,43</sup>.

Posterior ve anterior segment kanal sağ hepatic kanal meydana getirir. Bu en sık rastlanan varyasyondur. Aynı zamanda sağ hepatic kanalında sol ile hilusta birleşmesi şeklindedir. Bu varyasyon yüzdesi yaklaşık %53-72 dir. Ayrıca posterior anterior segmental safra yolu sağ hepatic duktusu meydana getirmediği farklı anatomik varyasyonlar da vardır. Birincisi posterior segmental duktusun sol hepatic duktusa birleştiğidir. İkincisi anterior segmental duktus hiler bileşkede birleşerek trifurkasyon yapabilir (%7-14). Üçüncüsü ise anterior segmental duktusun sol hepatic duktus ile birleşmesidir.(%6-9) Sağ hepatic duktus sol vitellin ven proksimal kısmı gelişimi sırasında bulunmaması sonucunda oluşmayabilir.

	sağ hepatic duktus varlığında	sağ hepatic duktusun yokluğunda		
	yaygın tip	posterior segmental duktus sol hepatic duktusa katılımı	3 dallı tip	anterior segmental duktus sol hepatic duktusa katılımı
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 3.** Hepatic kanal varyasyonları ve sıklığı<sup>44</sup>.

Sol hepatic kanal için de farklı varyasyonlar mevcuttur. Fakat medial segment duktusları için varyasyonlar hiler kolanjiokarsinom operasyonlarında

önem teşkil etmektedir<sup>45,146</sup>. Medial segment safra akımı ve kan akımı diğer karaciğer segmentlerinden farklıdır<sup>47</sup>. Medial segment 2 tiptir:

Tip 1'de safra yolu hiler konfluense yakın sol hepatik kanalla birleşir. (%34-26)

Tip 2'de safra yolu sol hepatik kanal ile lateralinden birleşir. (%54-55)

Tip 1 hiler bölgeye yakındır. Bu nedenle kaudat lob ve segment 4a da opere edilmelidir<sup>44</sup>.

Hepatobiliyer cerrahilerde varyasyonların tanınması büyük önem arz etmektedir<sup>48</sup>. Farklı varyasyon çeşitleri Gross tarafından 1930'lu yıllarda tanımlanmıştır. Boyden, Rogers ve Rachard-Mohassel safra kesesi yokluğunu, Hobby iki lob-iki kanallı ve iki sistik kanallı safra kesesini, Kesenin iki sistik kanal ile bağlandığı varyasyonlar da Perelman tarafından tanımlanmıştır. Eelkema bir müköler duvarı olan konjenital divertikül tanımlamıştır. İntrahepatik konumda veya karaciğer sol konumunda safra kesesi olabileceğini Newcombe ve Henley tarif etmiştir<sup>41</sup>.

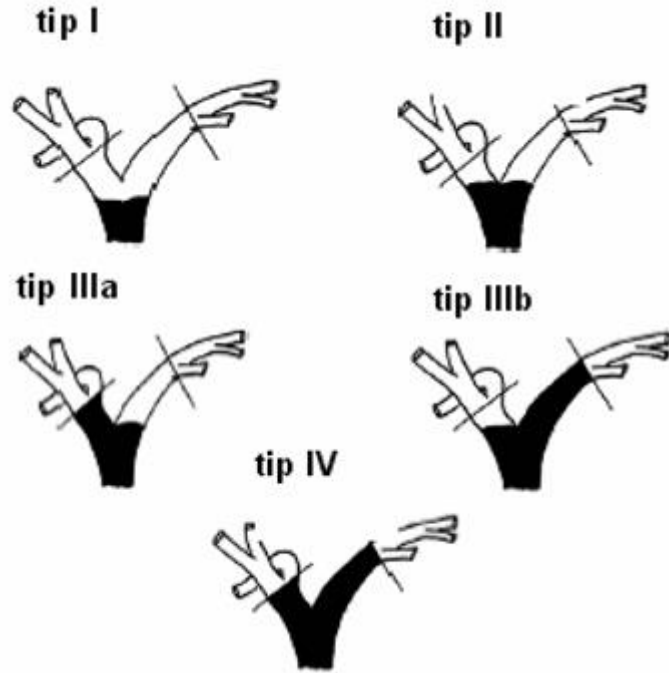
Sistik ve hepatik kanal bileşimi anguler, spiral veya paralel seyirli olabilir. %70-80 oranında en sık olarak angüler tip görülmektedir. Sistik ve hepatik kanalın paralel olup arada bağ doku bulunması %20-25 vakada izlenmiştir. %5 olguda ise sistik kanal hepatik kanala spiral birleşir. Olguların %70-75 civarında kanalların konfluensi normal seyirdedir. %10-15 olguda ise sol hepatik kanal, sağ ön ve arka kanal üçlü konfluens oluşturur. %20 olguda sağ sektoral kanal ana hepatik kanala açıldığı da gözlenmiştir. %16 vakada sağ anterior sektoral kanal, %4 vakada sağ posterior sektoral kanal, %6 vakada ise sağ sektoral kanal sol hepatik kanal ile birleşim gösterir. Olguların %3 ünde hepatik kanal konfluens mevcut değildir. %2 vakada sağ posterior sektoral kanal sistik kanala veya kese boynuna birleşebilir. İntrahepatik kanalların drenajının varyasyonları Couinaud ve Albaret tarafından tarif edilmiştir. Operasyon sırasında önem teşkil etmektedir. Hepatik ve sistik arter lokalizasyonu, sistik arterin bilyer apparatus içindeki trasesine hakim olmak gerekmektedir. Kanamaların önlenmesi, safra yolu yaralanmalarının önlenmesi açısından önem arz etmektedir.

### 2.1.1.Sınıflamalar

Dış safra yolu kolanjiokarsinomlar anatomik olarak 3 e ayrılır. Üst, distal ve orta duktus kanseri olarak ayrılır. Cerrahi tedavide bu ayrım önemlidir.

Safra yolu kanserlerinde cerrahi tedavi yöntemini belirlemek adına anatomik olarak dista, orta ve üst olarak ayrılır<sup>52</sup>.

Hiler tipte kolanjiokanser genellikle klatskin tümör şeklinde isimlendirilir. Perihiler ve hiler tip benzer cerrahi tedavi ile tedavi edilir. Distal kolanjiokanser ise ayrı grup içerisinde değerlendirilir. Klatskin tümör vakaların yaklaşık olarak %40-60 ını oluşturmaktadır. Vakaların %5-10 u ise ampulla, pankreas başı, duodenal, orta koledok kitlesi şeklindedir.



**Şekil 4.** Klatskin tümörler Bismuth-Corlette sınıflaması ile sınıflandırılır<sup>52,53</sup>.

Yine benzer şekilde Burke sınıflaması da mevcuttur. Lobar atrofisinin radyolojik görüntülemelerinde dayalı T evreleme kullanılmaktadır. Portal ven etkilenmesi de önem arz etmektedir. M ve N içermez. Lokal sınıflamadır<sup>54</sup>

**Tablo 2.** Burke sınıflaması<sup>54</sup>

Burke T Evreleme Sistemi	Biliyer Tutulum	Aynı taraf Lober 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

## 2.2. Patofizyoloji

Karaciğer hücreleri devamlı safra salgısı üretir. Safra karaciğer hücre tabakalarındaki kanalcıklara salgılanmaktadır. Uç kısımlara akarak interlobüler septumlardaki kanalcıklara iletilir. Kanalcıklar kanallara açılır. Duktus hepatikus ve koledoga bağlanırlar. Sonrasında duodenuma veya sistik kanal ile keseye ulaşır<sup>49</sup>. Normal fizyolojide safra kesede toplanır. Gerekli durumlarda ince bağırsağa geçer. Günlük yaklaşık 1000-1200 ml safra salgılanır. Safra kesesi hacmi 40-60 ml dir. Ancak 12 saatlik safra kesede depo edilmektedir<sup>49</sup>. Bunun nedeni su ve sodyum gibi bazı elektrolitler kese membranından pasif veya aktif transport aracılı geçer. Safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubin konsantrasyonu sağlar<sup>49,50</sup>. Emilim sodyumun kese epitelinde aktif transportu sayesinde gerçekleşir. Safra 5 kat konsantre edilir. 12-18 kat yoğunlaştırılır<sup>49</sup>. Safra sekretuar basıncı 120-250 cmH<sub>2</sub>'dir.

Tıkanma sarılığı safra yolu obstrüksiyonu ile oluşur. Kolestaz 4 tip oluşmaktadır.

Tip 1- Komplet

Tip 2- İntermittant: Semptomatiktir. İkter oluşturmaz ancak karaciğer enzim yüksekliği yapar.

Tip 3- Kronik inkomplet: Semptomatiktir. Karaciğer enzim yüksekliği olabilir. Patolojide değişimler mevcuttur.

Tip 4- Segmental: Bir veya birden çok segmentin tıkanmasıdır. İntrahepatik tıkanmadır. Diğer tiplere dönüşebilmektedir.

Kolestaz durumlarında safra kanal basıncı 170-220 mmH<sub>2</sub> çıkabilmektedir. 300 değerini aşar ise safra salgısı inhibisyonu gelişir. Kolesterol ve fosfolipid salgıları miktarı düşer. Safra salgılanmasından daha fazla azaldıkları için daha az litojenik hale gelir. Eğer kolestaz durumu düzelir ise fosfolipid ve kolesterol daha erken düzeleceğinden bu dönemde daha litojenik haldedir<sup>49,50</sup>.

Safra yolu tıkanmalarında ilk kanaliküller etkilenir. Kolestaz esnasında kanaliküller genişler. Mikrovillus yapısı bozulur. Hepatositlerde ve kanalliküllerde pigment trombüsleri meydana gelir. Uzamış kolestazda kanalliküllerde proliferasyon ve kıvrılma meydana gelir. Safra geri emilimi inflamasyona neden olur. İnflamasyonun bir nedeni de portal polimorfonükleer hücre infiltrasyonudur. Bunun nedeni kimyasala karşı bir doku reaksiyonudur. Kanaldaki etkilenme sonucu fibrozis meydana gelmektedir<sup>50</sup>. Periportal hepatositlerde safra asidi ve bilirubin nedenli toksik etkilenme olur. Sonucunda E.R. parçalanarak kanaliküler membran solubl olur. ALP kan dolaşıma geçişi artar. Kolestaz 2 haftadan kısa süreli olursa bu etkiler irreversibl olur. Uzar ise skar fibrozisi oluşur. Bunun nedeni ise intrahepatik fibrotik etkilenmesi sinüzoidal akımı tıkanmasıdır. Bunun sonucunda ise portal hipertansiyon gelişir. Karaciğer lobüler bir yapıdadır. Bu sebeple bu durumların sonucunda sekonder bilyer siroz meydana gelebilir<sup>50</sup>.

Kolestaz durumunda genellikle bakteri kolonizasyonu ile kolanjit tablosu gelişir. Buna asendan kolanjit denir. Bakterinin giriş mekanizması henüz aydınlatılmamıştır.

### 2.3. Etyoloji

Safra taşı safra kesesi malignitelerinde %70-90 arası vakada mevcuttur. Safra kesesinde taş olan hastaların ise %0,5-3 kadarında malignite gelişimi gözlenmiştir. Bazı çalışmalar taşın bulunma süresi ve büyüklüğü ile malignite gelişmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>55</sup>

Kolanjiokarsinomlar etyolojisi henüz tam aydınlatılamamıştır. Ancak görülme yüzdesini artıran bazı risk faktörleri mevcuttur<sup>56,57</sup>.

**Tablo 3.** Kolanjiokanser için Risk Faktörleri<sup>58,59</sup>

Primer sklerozan kolanjit
Ülseratif Kolit
Konjenital koledok kisti
Caroli hastalığı
Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis
Thorotrast, Asbestoz, Nitrozamin, İzoniazid, Oral kontraseptifler
Safra yolu adenomu
Multipl biliyer papillomatöz
Sigara
Hepatolitiazis
Erişkin polikistik böbrek hastalığı
Tifo taşıyıcılığı

Batı ülkelerinde %90 kolanjiokarsinom vakasında etyoloji bilinmemektedir. Büyük çoğunluğunda irritasyon ve kronik inflamasyon sorumlu olduğu düşünülmektedir<sup>58,59</sup>.

Diğer vakalarda hepatolitiazis, kolestaz, parazitler (Güneydoğu Asya için 14-27 kat artmış risk), obezite, primer sklerozan kolanjit, hepatit b, hepatit c (hepatit b'ye göre daha sık neden olmaktadır) HIV enfeksiyonu sorumlu tutulmaktadır.

Clonorchis sinensis, Schistosoma Japonica, Opisthorchis viverrini gibi parazitler kronik inflamasyona neden olmaktadır.

Bunlar dışında 65+ yaş, diyabet varlığı, sigara kullanımı, bilyer operasyon geçirmek, gastrointestinal anastomoz, kronik inflamatuvar süreçler, tifo taşıyıcılığı (6 kat risk), Cryptosporidiosis, siroz, koledok kisti, Caroli's hastalığı, konjenital hepatik fibrozis, thorotrast, digoksin, nitrozamin, asbest risk faktörleri arasındadır. Uzun süreli oks kullanımında ve izoniazid kullanımında görülme sıklığının arttığı izlenmiştir.

PSK aynı zamanda HCC, kolon kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri, safra kesesi kanseri ile de ilişkilendirilmektedir. Primer sklerozan kolanjit olgularının yaklaşık %10'u kolanjiokarsinom tanısı almıştır. Primer sklerozan kolanjit ile kolanjiokanser prevalansı %30-42 dir. Primer sklerozan kolanjit tanısı süresi ile belirgin fark saptanmamıştır. Normal popülasyona göre kolanjiokarsinom gelişme riskinin 1500 kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Büyük çoğunluk olguların primer sklerozan kolanjit tanısı sonrası ilk 2 yılda kolanjiokanser tanısı aldığı görülmüştür. Fakat kolanjiokarsinom için tarama testi yapılması fayda sağlamamıştır. Belirli aralıklarla karaciğer enzimleri, tümör markerleri, belirli periyotlarla muayene, hepatobiliyer ultrasonografi yapılması, MRCP (6-12 ay ara ile) yapılması önerilmektedir.

PSK kolanjiokarsinom için risk faktörü olarak bilinmektedir. UDKA'nın PSK kolanjiokarsinom gelişimi açısından Avrupa ve Amerika karaciğer dernekleri önemli bir sonuç bildirmemiştir. Ancak sigara kullanımı, alkol, ük, ileri yaş, İBH, kolon kanseri, ük ilişkili barsak displazisi, hiperbilirubinemi, kolon operasyonu geçirmiş olma, bilyer patolojiler, NKG2D (Natural killer group 2, member D) polimorfizminin PSK ilişkili kolanjiokarsinom için risk teşkil ettiği bildirilmiştir.

**Tablo 4.** Safra kesesi kaneri risk faktörleri<sup>61</sup>

Kolelitiazis
Porselen safra kesesi (Safra kesesi duvar kalsifikasyonu)
Safra kesesi polipleri (>1 cm)
Kronik enfeksiyon (Salmonella, Helicobacter Bilis)
Konjenital Safra yolu kistleri
Anormal Pankreatikobiliyer kanal bağlantı noktası
Obezite
Kadın cinsiyet
İlaçlar: Metildopa, Oral kontraseptifler, İzoniazid
Çevresel Karsinojenler (Azotoluene, Nitrosaminler)

Kolelitiazis ile safra kesesi kanser arasındaki ilişki ise tam olarak aydınlanmamıştır. Kanser olan hastalarda %74-92 oranı arasında taş saptanmıştır<sup>60</sup>. Kolesistektomi materyallerinden ise ortalama %1 hastada rastlantısal olarak safra kesesi kanseri saptanmıştır<sup>61</sup>. Malign şüphe barındıranlardan ise %13.5 oranında premalign bulgular, yaklaşık %8 kadarında displazi ve %3.5 oranında malign bulgular görülmüştür<sup>62</sup>. Safra kesesinde taş olan hastalardan klinik şikayet bulunanlarda risk daha fazla görülmüştür. Tek ve büyük ebatla taşı olanlarda risk fazla görülmüştür<sup>62,63</sup>. 3 cm üzeri kolesterol taşı bulunanlarda ileri risk olduğu gösterilmiştir. Mekanizma olarak ise kronik inflamasyon sürecinin maligniteye neden olması gösterilmektedir<sup>64</sup>.

Ülseratif kolit de safra kesesi kanserlerinde risk artırıldığı gösterilmiştir<sup>65</sup>. Büyük çoğunluğunu primer sklerozan kolanjit eşlik eden vakalar oluşturmaktadır. Adenomyomatozis de öncü lezyon olarak görülmektedir. Adenomyomatozis kese duvarının fokal-diffüz kalınlamasıdır. Epitelyal divertikül kökenli kas tabaka içinde geniş kistik yapılar mevcuttur. Buradan in situ ve ya invaziv kanser gelişimi gösterilmiştir. Kolesterol polibinde ise malignite ilişkisi gösterilememiştir<sup>66</sup>. Nitrozamin ve azotoluen de risk faktörleri arasındadır<sup>67</sup>. Koledok kisti de hem kolanjiokarsinom riskini hem de safra kesesi kanseri riskini artırır. Pankreatik kanal ve bilyer kanal anomalileri kolanjiokarsinom sıklığını artırır<sup>68</sup>. Safra ve safra yolları konumlanmasındaki farklılıkların gen mutasyon ve epitel hücresi proliferasyonu ile mukozal karsinom oluşumu

tetiklemektedir<sup>69</sup>. Porselen kese nedeni ile de kanser oluşmaktadır. Safra kesesi kanserlerinin %15-60 arasına denk gelmektedir<sup>70</sup>.

Primer sklerozan kolanjit safra yolu striktürleri ile meydana gelir. Kolestaz oluşturur. Daha ziyade kolanjiokarsinom riskini artırır. Ancak safra kesesi kanseri riskini de artırmaktadır. PSK'li olguların büyük çoğunluğunda ülseratif kolit eşlik eder<sup>63</sup>. (%60-72) Kronik salmonella taşıyıcılığının da safra kesesi kanseri etyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Kolestaza neden olması, safra asiti dekonjugasyonu, mutajenik madde sentezi, serbest radikal aracılığı ile hasar nedenleri ile sebep olduğu şeklinde değerlendirilmektedir. Yüksek BKİ, sigara kullanımı, menapoz da safra kesesi kanseri sıklığını artırmaktadır<sup>71</sup>.

Kolanjiokarsinom genelde sekonder olarak gelişir. Altta yatan bir patoloji içerir. Sporadik oluşum çok nadirdir. Kolanjiokarsinom risk faktörleri Tablo 4 ile gösterilmiştir. Kolanjiokarsinom PSK tanılı hastalarda daha erken yaşta görülmesine neden olmaktadır<sup>72</sup>. PSK tanılı hastaların ortalama %6-11 inde kolanjiokarsinom gelişmektedir<sup>73</sup>. PSK tanılı hastaların ekstrahepatik kanal mukozasında displastik değişiklikler gelişir. Kronik ülseratif kolit de kolanjiokarsinom riskini 10 kat artırmaktadır<sup>74</sup>. Ülseratif kolit ve primer sklerozan kolanjit birlikte var olduğunda risk daha da artmaktadır<sup>75</sup>.

İntrahepatik safra taşı da kolanjiokarsinom riskini artırmaktadır. Taş kanalda fibrozisi tetikler. Staz ve enfeksiyona neden olur. Bundan dolayı risk artırmaktadır. Koledokolitiazisli hastaların ortalama %5-10 u kolanjiokarsinom tanısı almaktadır. Taşa yönelik işlem yapılan hastalarda yıllar sonra dahi tanı aldığı görülmüştür<sup>74</sup>.

Opisthorchis viverrini ve Clonorchis sinensis gibi parazitlerinde kolanjiokarsinom için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çiğ balık yiyen toplumlarda kolanjiokarsinom riski artmıştır. Safra kesesi veya koledoğa yerleşen bu parazitler serbest radikaller aracılığı ve nitrozaminin DNA üzerinde hasar yaratması ile oluştuğu varsayılmaktadır<sup>74,75</sup>.

Thorotrast ise bir kontrast maddedir. Kolanjiokarsinom ile ilişkilendirilmektedir<sup>76</sup>. Kolanjiositlerde klonal ekspansiyon nedeni ile

oluşturduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda HCV enfeksiyonun da risk faktörü olduğu söylenmektedir. HCC ve kolanjiokarsinom gelişiminde hepatik progenitör hücrelerden neden olduğu düşünülmektedir<sup>76</sup>. Tüm risk faktörleri kronik inflamasyon zeminini tetiklemektedir.

## 2.4. Epidemiyoloji

ABD'de her yıl ortalama 5000 safra kesesi vakası görülmektedir. GİS'de görülen en sık 5. malignensidir. Yaşlı nüfusta daha çok görülmektedir. Erkek cinsiyette 2-6 kat arası daha fazla görülmektedir<sup>77</sup>. Kolanjiokarsinom tüm malignitelerin yaklaşık yüzde 2'lik kısmına denk gelmektedir. ABD'de her 100.000 hastanın 1.2'sinde görülmektedir. Yılda ortalama 2500 vaka hiler kolanjiokarsinoma tanısı almaktadır. En sık görüldüğü yaş 65 civarındadır. Vakaların büyük kısmı 65 yaş üzeridir. Erkek cinsiyette daha sık izlenmektedir. Genç vaka nadirdir. Otopsi materyali ile tespit edilme oranı %0.01-0.46 civarındadır<sup>78</sup>.

Safra kesesi kanseri coğrafi ve demografik olarak farklıdır<sup>59</sup>. Safra kesesi kanseri büyük çoğunluğunu ileri yaş grubu hastalar oluşturmaktadır. Vakaların dörtte üçü 65 yaş üzeri olarak saptanmıştır<sup>65</sup>. Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde 100.000 de 1 kadınlarda 100.000 de 2 civarındadır<sup>79</sup>. Tüm kanserlerin ise yaklaşık %0,6-3 civarına denk gelmekte olup seyrek görülen gruptadır<sup>80</sup>.

İnsidansın yüksek olduğu ülkeler Meksika, Bolivya, Japonya, Polonya, Şili ve İsrail olup yaklaşık 100.000'de 7.5 dir. Singapur Nijerya ve ABD'de insidans düşük olup 100.000' de 2.5 dir<sup>81</sup>. ABD'liler ve Ahıskalılarda 8-10 kat daha fazla görüldüğü söylenmiştir<sup>82</sup>. Otopsi ile elde edilmiş materyaller için %0,5-1 kolesistektomi ile elde edilen materyallerde %2 civarı sıklıkta saptanmıştır. Otopsi esnasında malign saptanan materyallerin %0.8 i, gis kanserlerinin ise %3-4 ü safra kesesi kanseridir.

Safra kesesi kanseri hepatobiliyer kanserin  $\frac{2}{3}$  ünü oluşturur. Tüm gastrointestinal malignitelerde 5. sıklıktadır.(Sırasıyla rektum,kolon,pankreas ve mide) Gastrointestinal malignite nedenli ölümlerde ise 9. Sıradadır<sup>83</sup>.

Kolanjiokarsinom en çok 65 yaşında izlenmektedir. Kadın ve erkek için görülme oranları benzerdir. ABD'de kolanjiokarsinoma insidansı 100.000 vakada 1 şeklindedir. Ancak insidansı gittikçe artış göstermektedir. Karaciğer ve safra yolu malignitelerinin yaklaşık %20 kadarını oluşturur. Tüm malignitelerin ise %2 den azını meydana getirmektedir<sup>65</sup>.

## 2.5. Klinik Bulgular

Safra ve safra yolu kanserlerde klinikte lokalizasyon rol oynar. Ekstrahepatik tümörlerde ikter, koyu idrar, açık renkli dışkı, kilo kaybı, kaşıntı ve ateş gözlenebilir. Sarılık en sık görülen klinik bulgudur. %90 vakada görülür. Hepatomegali ise 2. sırada gelir. Yaklaşık olarak %40 vakada izlenir. Duktus sistikus distali tümörlerde safra kesesi palpe edilebilmektedir<sup>84,85,86</sup>.

%10 vakada kolanjit gelişir. İşlem yapılmış hastada bu oran artar. Kolanjit tablosundan en sık E. Coli sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca Streptococcus Faecalis ve Klebsiella Aerogenes de neden olmaktadır<sup>87,88</sup>.

Safra kesesi kanserleri genelde biliyer ve safra yolu haricindeki patolojiler ile karışacak şekilde sağ üst zonda karın ağrısı meydana getirir. Sarılık, ele gelen kitle, kilo kaybı daha az sıklıkta rastlanır. Safra kesesi kanseri genelde asemptomatiktir. Erken evrede belirti yoktur. Kolesistit benzeri klinik şikayetler gelişebilir. Ayırıcı tanısında kolesistit, pankreas kanseri, koledokolitiazis, hidropik kese, yer alır<sup>89</sup>.

Safra kesesi malignitesinde ise 5 farklı klinik başvuru mevcuttur. Yaklaşık yarısında kronik kolesistit semptomları görülür. Ağrı sıklığı ve şiddeti daha farklıdır. İkinci en çok görülen şekli akut kolesistit gibi ağrı, ateş ve karında hassasiyet-kusma ile gelir. İkter, sağ üst kadranda ağrı, kilo kaybı malign darlık bulgularıdır. Nadiren ise GİS kanama ve barsak obstrüksiyonu ile başvurabilirler. Hastaların yüzde 20 si safra kesesi operasyonunda insidental olarak tanı alır. En sık görülen belirti sağ üst kadranda ağrı, bulantı ve kusma şeklindedir. Tıkanma sarılığına neden olabilir. Genelde ileri evrede tıkanma sarılığı yapmaktadır.

Nadiren abdomen dışı metastaz, hepatomegali, ele gelen kitle, asit ve

paraneoplastik tablo görülebilir<sup>90</sup>. (Akantozis nigrikans, ektopik hormon sekresyonu gibi)

Kolanjiokarsinom tanılı hastaların da klinik bulguları tümör yerleşim yeri ile ilişkilidir. Ekstrahepatik gruptakiler genelde koyu idrar, açık gaita, kaşıntı, ateş, ağrısız ikter ve kilo kaybı gibi şikayetlerle ilk başvurusunu yapmaktadır<sup>85</sup>. Fizik muayenede sarılık %90 oranında saptanmaktadır. %40 oranında hepatomegali izlenir. Sıklık sırası ile kilo kaybı, karın ağrısı ve ateş de izlenmektedir. Kaşıntı da izlenmektedir. Sağ veya sol hepatic kanal tutulumunda tam obstrüksiyon olmayacağından tek belirti kaşıntı olabilmektedir. Tümör portal vene uzanmışsa ipsilateral lob atrofisi izlenir. Bu durumda ise tek bulgu ALP yüksekliğidir<sup>91,92</sup>.

İntrahepatik kolanjiokanserde sarılık nadir izlenir. En sık klinik başvuru dispepsi, kilo kaybı, iştahsızlık gibi şikayetlerdir. Nadiren karaciğer santralinde oluşur ve eksternal bası ile ana kanal stazı nedeni sarılık meydana getirir<sup>85</sup>. Kolanjit az görülür.

## **2.6. Moleküler Genetik Çalışmalar**

Pankreas, kolon, safra ve safra yolu malignitelerinde neoplastik süreci açıklayan molekül ve mekanizmalar henüz net aydınlatılmamıştır. Kolanjiokarsinom için farklı moleküller patogeneizde neden gösterilmiştir. Onkogen ve tümör supresör genler üzerinde durulmuştur<sup>85,87</sup>.

K-ras geni Ohashi ve ekibi tarafından bulunmuş olup kolanjiokarsinomlarda arttığı izlenmiştir. Kolanjiokarsinomda K-ras mutasyonu %70 oranında pozitif gözlemlenmiştir<sup>87,93,94</sup>. Aşırı ekspresyon olmasının hastalık aktivitesi ile ilgili olduğu da bazı çalışmalarda gösterilmiştir<sup>95</sup>.

p53 geni de kolanjiokarsinom ile ilişkilendirilmiştir. p53 geni hücre nükleusu proteinlerini kodlar. Büyüme genlerinin transkripsiyonundan da sorumludur. Bu genin aşırı ekspresyonu kolanjiokanser tanılı hastalarda da görülmektedir. En çok distal kolanjiokarsinomda mevcuttur<sup>94,95</sup>.

APC, smad-4, p-16 ve bcl-2 gibi tümör supresör gen inaktive olmasıyla

da ilişki bulunmuştur<sup>86</sup>. Fakat bu gelişmelerin tanı ve prognoz anlamında anlamlı bir yararı yoktur<sup>86,95</sup>.

Safra yolu kanseri ile ilişkili moleküler değişikliklerde hücre büyümesinde aksaklıklar, anormal gen ekspresyonları, yayılım ve metastaz ile ilgili gelişmeler oldukça önem arz etmektedir<sup>96</sup>. Ancak kolon ve pankreasa göre bu transformasyondan sorumlu faktörler yeterince aydınlatılamamıştır.

Yine de bazı moleküler defektler kolanjiokarsinom için ortaya konulmuştur.

Kromozomal anöploidi periampuller kanserlerinde yüzde 25 civarında görülmüştür<sup>86</sup>. ICC, HCC gibi kromozom 4q ve 6q heterozigot kaybı izlenmektedir. Karsinojenik değişiklik oluşturur<sup>97</sup>.

Onkogen mutasyonları şunlardır: C-myc, K-ras, bcl-2, C-neu, C-met, Cerb-b2 ve p53.

**Tablo 5.** Kolanjiokanserde safra ve serumdaki markerlar<sup>85</sup>

<b>MARKERLAR</b>	
<b>SAFRA</b>	<b>SERUM</b>
<b>Tümör antijen ya da ürünleri</b> CEA CA 19-9 CA 125 Sialil-Tn Antigen Fibronektin	<b>Tümör antijen ya da ürünleri</b> CEA CA 19-9 CA 50 CA 125 CA 195 CA 242 DU-PAN-2 Sitokeratin 19 fragman
<b>Onkogen</b> K-ras Cerb-b2	<b>Sitokin</b> Interlökin-6
<b>Tümör-supressör gen</b> p53	<b>Proteaz</b> Tripsinojen-2 Tripsin-2 alfa-1 antitripsin kompleks
<b>Metabolik ürünler</b> Laktat	<b>Peptid</b> Pankratik polipeptid

## 2.7.Laboratuvar Bulgular

Safra kesesi malignitelerinde laboratuvar ile tanı konulamaz. Ancak örneğin artmış ALP düzeyi kolestaz ilişkilidir. Hiperbilirubinemi kolestaz ilişkilidir.

Karsinoembriyjenik antijen (CEA) yüksektir ve CA 19-9 (Karbonhidrat antijen 19-9) da genelde yüksektir. Sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür<sup>98</sup>.

Perihiler ve distal kolanjiokarsinomda ALP, GGT, ALT-AST genellikle tanı anında yüksek saptanır<sup>73</sup>. CA 19-9 da yüksek saptanır fakat kesinlikle yükselmiş olmak zorunda değildir. Nonspesifiktir. Ayrıca pankreas mide ve kolon malignitelerinde, kolanjitte ve jinekolojik kanserlerde de CA 19-9 yükselebilir.

Safra yolu ve kanal tıkanması sonucunda yağda eriyen vitaminler (A,D,E,K) eksikliği oluşur. Uzamış protrombin zamanının sebebi bu olarak kabul edilir<sup>99,100</sup>.

İCC de ise ALP artar ancak bilirubin değerleri genelde normal seyrederek. CA 19-9 yüksekliği izlenebilir<sup>101</sup>.

Kolanjiokanser tanı anında insülin benzeri büyüme faktörü-1 yani IGF-1 salgılar. Bir çalışmaya göre safradaki bu faktörün düzeyi malign-benign ayırımında kullanılmıştır<sup>102</sup>. Bu durumun aydınlatılması da ek çalışmalar gerektirmektedir.

Kolestatik durumda total bilirubin 20 mg/dl ve üzeri seviyelere ulaşabilir. Fakat kolanjiokarsinom laboratuvar değerlerini etkilemeden de gelişmiş olabilir.

Primer sklerozan kolanjit primer zemininde gelişmiş ise KCFT değerlerinde bozulma yaratır ve CA 19-9 düzeyi genelde yüksektir<sup>99,103</sup>.

CA 19-9 düzeyi aynı zamanda tedavi yanıtı ve nüks değerlendirmede de yardımcı değerdir. Güvenilir diagnostik değer içerir. Mayo grubu ve College grubu tarafından yapılan sensitivite ve spesifite çalışmalarında kullanımı tavsiye edilmiştir. Safra CEA düzeyinin de kolanjiokanserde arttığı gösterilmiştir<sup>101</sup>. Fakat yapılan çalışmalar en faydalı markerin CA 19-9 olduğunu göstermektedir<sup>104</sup>. Ancak benign tıkaçıcı patolojilerde de yükselmektedir. Pozitif prediktif değeri %16-40 hesaplanmıştır. Yaklaşık %60 vakada ise CA 125 yüksek saptanmıştır.

Ayrıyeten serum total sialik asit, sitokeratin fragman 19 yani CYFRA 21-1, serotonin, TGF-B (beta), TUM2-PK seviyeleri ölçülebilir. Yeni bulunan bazı markerlar ise şunlardır: Mac-2BP, MMP-7, IGF-1, IL-6, tripsinojen ve Mucin-5A.

## **2.8.Görüntüleme Yöntemleri**

Tümör markerları tanıda yeterli olmaması nedeni ile görüntüleme yöntemleri oldukça önem taşır. Bu nedenle tanıda, metastaz saptamada ve tedavi planlanmasında oldukça önem taşırlar<sup>105,106,107</sup>.

Radyolojik görüntülemeler ile proksimal ve distal safra yolları

değerlendirmesi yapılır. Cerrahi planlanmasında ve cerrahi sınırın temiz elde edilmesinde oldukça önem arz eder. Ancak tek bir görüntüleme yöntemi genellikle yetersiz kalarak birden fazla görüntülemenin birlikte değerlendirilmesine ihtiyaç duyulur<sup>108,109</sup>.

Kolanjiokanserde şu parametreler değerlendirilir<sup>106</sup>:

- Tümör yaygınlığı (Bismuth-Corlette sınıflaması)
- Karaciğer infiltrasyonu
- Portal ven ve hepatic arter gibi damar invazyonu
- Lenf yoluyla metastaz
- Uzak organ metastazı (solid)

Kolanjiokanserde tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri transabdominal USG, BT Kolanjiografi, BT-Anjiografi, MR-MRCP, MR-Anjiografi, PTK ve ERCP yer almaktadır.

Daha nadir olmakla birlikte EUS ve EUS eşliğinde biyopsi, Endobilier US, PET-BT kullanılır.

Abdominopelvik US ile kitle varlığına bakılır. İntraduktal US de çapı küçük prob aracılığı ile değerlendirme yapılır<sup>110</sup>. Ki bu EUS a göre daha iyi rezolüsyona sahiptir. Biliyer sistem, periduktal dokular ve malign-benign striktür ayrımı konusunda fayda sağlamaktadır. Transkapiller kolanjioskop ise kanalı direkt olarak gösterir. Hatta 4 kadran biyopsi avantajı sağlamaktadır. EUS-FNA hem tanı hem biyopside önem arz etmektedir.

Ultrasonografi karaciğer enzim anomalisi saptandığında veya safra yolu tıkanıklığı şüphesinde ilk başvuru tetkiktir. Ancak kolanjiokarsinom tanısı US ile konulamaz<sup>111</sup>. İntrahepatik kolanjiokarsinomalarda karaciğerde kitle gözlemlenebilir. Ekstrahepatik kolanjiokarsinomalarda ise safra yollarında dilatasyon ve safra yolu anomalileri saptanabilir. Doppler US ise portal ven, hepatic arter patolojilerini saptamada etkilidir. Trombüs veya bası saptanabilir<sup>65</sup>.

Ultrason ile safra kesesi kitleleri ve karaciğer invazyonu olup olmadığı hakkında fikir edinilebilir. EUS ile ise invaz olup olmadığı, ayrıca lenf nodu tutulumu olup olmadığı tespit edilebilir. Lokal evreleme açısından önem arz eder<sup>112</sup>.

Bilgisayarlı tomografi ise evreleme, cerrahiye uygunluk, cerrahi değerlendirme, vasküler patolojiler açısından bilgi verebilir. Dezavantajı hiler kitlelerde görüntüleme zordur. Ayrıca lenf nodu tutulumu, periton metastazı ve intraduktal yayılımda net değerlendirme yapılamamaktadır<sup>113</sup>. Tek bir lob için intrahepatik safra yolu dilatasyonu ve karşı lob hipertrofinde akla lober kanal tıkanması ve aynı taraf portal ven invazyonu gelir. Buna atrofi-hipertrofi kompleksi denilmektedir.

Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRCP) bir manyetik rezonans görüntüleme tipi olup kolanjiokarsinom tanısında en etkin görüntüleme yöntemidir. Biliyer ve karaciğer anatomisi, intrahepatik safra yolu ve tümör yayılımı ile ilgili patolojileri saptar. MRG'de T1-kesitlerde hipointens, T2-kesitlerde hiperintens şekilde kolanjiokarsinom saptanabilir. T2'de santralde hipointensite bulgusu genellikle fibrozis ilişkilidir. Dinamik MR de kolanjiokanser tanısında gecikmiş periferik kontrastlanma bulgusu yardımcıdır<sup>113</sup>.

Kolanjiografi kolanjiokarsinoma tanısında önemli rol oynamaktadır. Erken tanı avantajı sağlayabilir. İntraduktal yayılım hakkında fikir verir. 3 şekli vardır: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi yani ERCP, Perkütan transhepatik kolanjiografi yani PTK ve Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi yani MRCP.

Transkapiller veya perkütan olarak kolanjioskop yapılan hastalarda safra yoluna yönelik görüntüleme ve biyopsi imkanı mevcuttur. Hem de endoskopik olarak radyofrekans tedavi uygulanmasına olanak sağlamıştır.

ERCP safra yollarının görüntülenmesinde, biyopsi alınmasında, tedavi amaçlı plastik-metal stent yerleştirilmesinde kullanılır. Bu stentler sayesinde safra akımı sağlanmaktadır. ERCP başarı ile uygulanamayan vakalarda ise PTK kullanılabilir. Görüntüleme ve tedavi yöntemidir. Safra akımını sağlar. ERCP ile sitoloji alınabilir. Ancak başarı oranı yarı yarıyadır. Kolanjioskopi ve

target biyopsi de başarı %4-70 arası değişkenlik göstermektedir.

Doku tanısı ise ERCP ile alınmış fırça sitolojisi ve direkt kanaldan biyopsi kullanılabilir. Ekim metastazı riski nedeni ile perkütan biyopsi sakıncalıdır. Tipik malign hiler kanal obstrüksiyonu var ise cerrahi öncesi biyopsi gerek yoktur. Primer sklerozan kolanjit de ise malign tanı zaten mevcut kronik inflamasyon ve reaktif değişiklik bulgular nedeni ile zor olmaktadır<sup>113</sup>.

Primer sklerozan kolanjite bağlı gelişmiş strüktür için FİSH yöntemi kullanılarak polizomi varlığına bakılabilir. Bu kolanjiokarsinomda %88 civarı görülebilir. FİSH sayesinde genetik değişiklikler kolayca saptanabilir. ERCP ile safradan alınan sitoloji materyalinde de malign hücre görülmez ise FİSH ile bakılabilir. Hiperdiploidi veya aberasyonlar saptanması malign lehinedir. Flow sitometri, dijital imaj analizi-DİA gibi yeni tanı metodları mevcuttur.

MRCP avantajı noninvaziv oluşudur. İntra-ekstrahepatik anatomiye gösterir. ERCP ve PTK ise doku tanısı avantajı mevcuttur. Hem de biliyer tıkanıklıkların tedavisinde yeri olması nedeni ile avantajlıdır. Seçim tümör lokalizasyonuna bağlıdır. Distal kolanjiokarsinomlarda ERCP tercih edilmektedir. Ancak hiler kitleler genellikle PTK gerektirmektedir<sup>113</sup>.

Endosonografi safra yolu ve lenf nodları değerlendirilmesinde önemlidir. Malign şüphe içeren lenf nodlarından biyopsi alınabilir. Fakat hiler lezyonlardan genelde biyopsi önerilmez. Çünkü peritona yayılıma neden olabilir<sup>113</sup>.

Pozitron Emisyon Tomografi (PET) 1 cm ulaşmış nodüler kitleleri saptayabilir. İnfiltratif tümörlerde ise saptanabilmesi daha zordur. Ancak metastaz saptanması ve cerrahi kararında etkisi önemlidir<sup>113</sup>. Kronik inflamasyona sekonder yanıtıcı tutulum gösterebilir.

Yine intraduktal USG ve endoskopik/perkütan fleksibl kolanjioskopi ve anjiyografi gibi yöntemlerde kullanılabilir.

## **2.9.Doku Tanısı**

Kitle oluşturan tip tümör yaklaşık 1-2 cm dir. Kanalı tıkayabilir. Genelde

tek nodül şeklindedir. USG, BT ve MRG ile kitle nedeni ile obstrüksiyon ve proksimalinde safra yolu dilatasyonu saptanabilir. Distalde ise kanal çapı tekrar normaldir.

Klatzkin tümörlerin %70 den fazlası periduktal infiltrate edici tip morfolojidedir. Kanal boyunca longitudinal uzanır. İntrahepatik ve ekstrahepatik yayılabilirler.

Tümör infiltrate safra kanalında lümeninde total/totale yakın obliterasyon gözlenir. Diffüz konsantrik kalınlaşma görülür. Periduktal yağ dokuda invazyon görülebilir. Yoğun fibroelastik reaksiyon ile komşuluğundaki damar invazyonuna sebep olur. Tıkanıklığın proksimalinde dilatasyon distalinde kollaps meydana gelir. Lenf metastazı sık görülmektedir<sup>114</sup>.

Makroskopik ve kesitsel görüntülemelerle gözle görülebilir bir kitle saptanmayabilir. Lokalizasyon yapılamayabilir.

USG görüntüleme ile kitle seçilemeyebilir. Ancak tümör düzeyi proksimalinde genişlemiş intrahepatik safra yolu izlenebilir. Belirgin çap değişimi olan bölge ipucu olabilir. BT ve MRG incelemede infiltrasyona bağlı olarak duvar kalınlığı ve lümen obliterasyonu olabilir. Ayrıca BT ve MRG ile obstrüksiyon seviyesi harici olarak karaciğer atrofisi, lenfadenomegaliler ve vasküler invazyon değerlendirmesi yapılabilir. Bunlarda intravenöz olarak kontrast kullanılır. Bu sayede portal, biliyer ve damar yapılar üç boyutlu değerlendirilme imkanı olur. Yani tümör yerleşimi ve damar invazyonu hakkında bilgi alınabilir.

Tümör duktal veya ekstra duktal yerleşimli olabilir. Karaciğer parankim veya damar yerleşimli olabilir. O nedenle tek bir görüntüleme yöntemi yeterli gelmeyebilir. Duktal yayılım için direkt kolanjiografi, ekstraduktal yayılım için genelde BT ve MRG kullanılır. Bulgular birleştirilerek analiz edilir.

Safra yolu için ERCP, PTK, MRCP, CT Kolanjiografi kullanılmaktadır. PTK ve ERCP invaziv yöntem olup güvenilirliği daha yüksektir. Tanı dışında terapötik girişim olanağı sağlamaktadır. BT ve MRG ise noninvaziv olup tedavi olanağı sağlamaz. Duktal yayılım en doğru PTK ve ERCP ile gösterilebilir. Hiler

kolanjiokarsinomlarda ERCP tıkanıklığın proksimalinde değerlendirme yetersizliği nedeni ile duktal yayılım açısından PTK daha etkindir.

MRCP incelemede ise safra kanalı sıvı görünümde ağaç şeklinde T2 sekansta gözlenir. Non-invaziv yöntemdir. PTK yapılırken opak madde ile dolum göstermeyen alan yani tümör yaygın alanda kalan bölge MRCP ile daha kolay gösterilebilir. Ancak tabii girişim yapılamaz. Tümörün proksimal yayılımının değerlendirilmesinde Spiral Bilgisayarlı Tomografi fayda vermektedir. %55-65 vakada saptanabilmektedir<sup>115,116</sup>. Spiral BT ve PTK birlikte değerlendirildiğinde hata payı %10'a kadar düşmektedir<sup>117</sup>. Drenaj kateter yerleştirilerek, çok kesitli BT ile üç boyutlu görüntü sağlandığında duktal yayılım oranı %95 doğru saptandığı izlenmiştir<sup>118,119</sup>.

Ekstraduktal parankim, damar, lenf ve uzak yayılım saptanması için BT ve/veya MR kullanılır. Ancak lenf metastazı, periton metastazı saptamada yetersiz kalır ise Endoskopik USG ve PET-BT kullanılır. Damarda invazyon saptamada altın standart yöntem ise dijital subtraksiyon anjiyografidir. Fakat BT-Anjio ve MR-Anjio tanı konulabildiği için genelde gerek kalmamaktadır. MRG ile aynı anda MR-Kolanjiyografi ve BR-Anjiyografi yapılarak parankim, damar yapıları hakkında önemli bilgiler elde edilir.

Endoskopik USG ile alınan lenf biyopsileri ile preoperatif nodal yayılım bakılabilir. Peritona tümör yayılım riski taşıdığı için tercih edilmez<sup>120</sup>.

Dış safra yolu yerkelimli intraduktal tip tıpkı intrahepatik yerleşimli gibi morfolojidedir. Bu tümörler genelde intra ve ekstrahepatik alanda dissemine ve multipl izlenebilir. BT çekimlerinde karaciğer parankime kıyasla düşük dansitede kanal içi yumuşak doku kitlesi şeklinde izlenmektedir. MR incelemede T1 hipointens, T2 hafif hiperintens sinyal özellikleri karakterizedir. BT ve MR öncesi ERCP veya PTK değerlendirilmesini zorlaştırır. Drenaj sonrası tümör proksimalindeki kanal genişliğinin kaybolması bunun en önemli nedenidir. Proksimal sınır ayırt edilemeyebilir. Tutulan segment uzunluğunu saptamak daha zor hale gelir. Stent olup olmadığına göre reaksiyonel duvar boyanması meydana gelir. Tümör ile hatları karışabilir. Plastik veya metalik stentler MRG için artefakt oluşturabilir. Bu nedenle öncelik BT, MRG ve PET olması önem

teşkil etmektedir.

Hiler bölge anatomik varyasyonları geniş bir alandır. Bu nedenle lokalizasyon saptama zorluğu yaratır. Bilyer drenaj sonrası görüntülemeler tekrar yapılır. Bilyer drenaj önce ve sonrasında çekilen BT ve diğer görüntüleme yöntemleri kombine şekilde değerlendirilmesi ile hiler lokalizasyon karışıklıkları giderilebilir. İntraparankimal kolanjitik abse ve metastaz ayırımını yapmak da oldukça zordur. Bilyer drenaj ve medikal tedavi verilerek akut enfeksiyöz durum sonrası yeniden çekilecek BT veya MR ile ilk görüntüleme kıyas edilir. Apse kontrol görüntülemelerde kaybolmuş ya da küçülmüş olmalıdır. Genelde büyümeyen değişmeyen lezyonlar metastaz olarak kabul edilir. Şüphe var ise biyopsi yapılmalıdır. Benign patolojiler de ayırıcı tanıda yer alır. Taşa bağlı striktür, tbc granülom, fasciola hepatica ve PSK bunlardan bazılarıdır.<sup>121,122</sup>

### **2.9.1.Epidermal Mezenkimal Transizyon (EMT)**

Malignitelere önemli rolleri vardır. Özellikle intrahepatik kolanjiokarsinom için etkisi gözlenmiştir. Kolanjiokanserde  $\beta$  ve alfa katenin, E-cadherin down regüledir. N-cadherin, vimentin ve S100A4 up regüledir. Metastaza zemin böyle oluşabilmektedir.

### **2.9.2. Matriks Metalloproteinaz Protein (MMP)**

MMP hücre dışı matriksi parçalanmasına neden olmaktadır. Tümör yayılmasında rol oynar. Kolanjiokanserde MMP artmıştır. MMP-7, MMP-9 malign koledok hücrelerinde izlenmiştir. Serum MMP-7 düzeyi perihiler, obstrüktif, ve intrahepatik tip de artmıştır. Yüksek düzeyde olması prognoz için kötüdür.

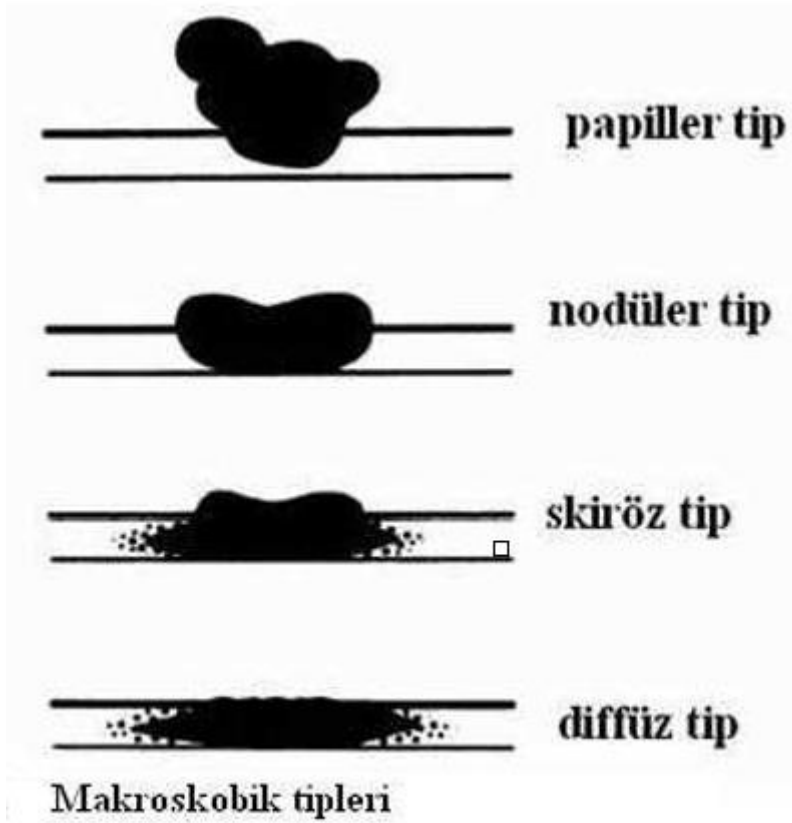
MMP-9 malign darlık ilişkilidir. Stromal Faktör intrahepatik kolanjiokarsinomlarda gözlenir. alfa-SMA pozitif CAFs'ler progresyon yani kötü prognoz ile ilişkilidir. Trombospondin-1 overekspresyonu, hipovaskülarite ve metastaz ilişkilidir. Periostin de intrahepatik tip için kötü prognozdur. Tenascin ekspresyonu, undiferansiyasyon ilişkilidir. Bununla birlikte stromal cell derive factor 1, WISPI yani WNT1 inducible pathway protein-1 de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

Kolestaz durumlarında safranin bir bileşeni olan deoksikolik asit TGF-alfa (Transforming-alfa) büyüme faktör aracılığı ile EGFR aktifler. p38-MAPK ve p42-44 ile ise COX-2 sentezi tetiklenir. Uzamış kolestazlarda deoksikolik asit karsinogenezis süreci başlamasında etkilidir. Tauro ursodeoksikolat ise hücre büyümesini invivo inhibe eder.

İntrahepatik kolanjiokarsinom için karaciğer sirozu, asbest maruziyet risk faktörüdür<sup>133,134</sup>.

İntrahepatik kolanjiokarsinom patolojik olarak 8 sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar: Geniş kanal papiller, iyi differansiye-geniş kanal tübüler, geniş kanal 'intestinal tip' ve goblet hücre metaplazisi, iyi differansiye-küçük kanal, kolanjiosellüler tip, HCC, kötü differansiye ve biliyer kistadenokanser-mezenkim/over stroma şeklindedir. Bu sınıflamada tedavi yanıtı ve prognozu için klinik araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kolanjiokanserlerin %85'den fazlası adeno tiptedir. Diğerleri; scc, küçük hücreli karsinoma ve sarkomadır. Safra kesesi adenokarsinomdaki gibi adenokarsinomlar sklerozan, nodüler ve papiller olarak 3'e ayrılır<sup>135</sup>.

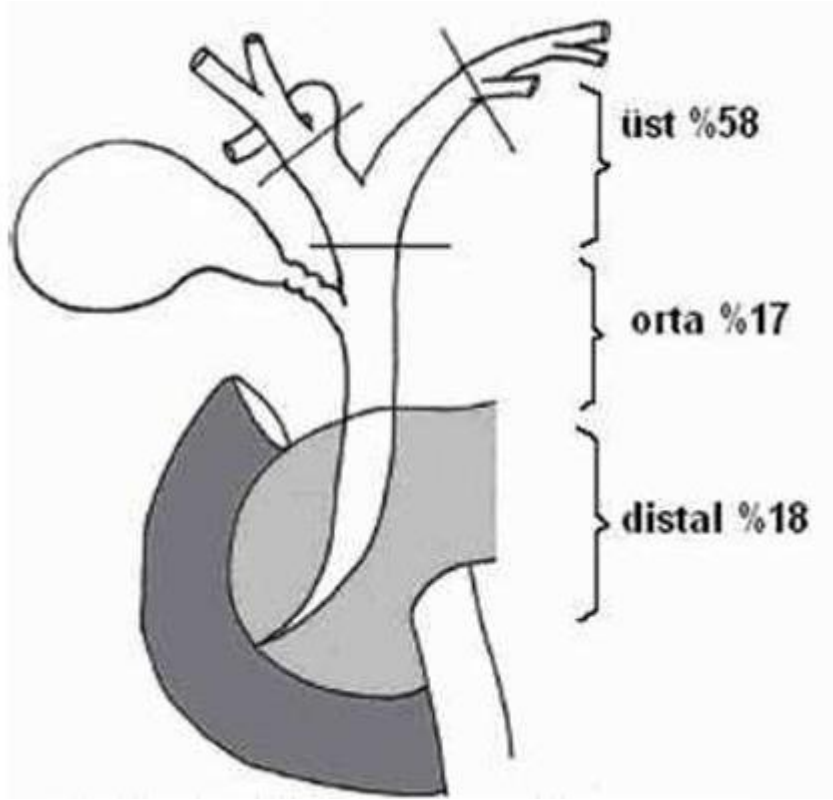


**Şekil 5.** Kolanjiokanserde tümör tipleri<sup>136</sup>.

Kolanjiokanser tümör tiplerinde %80ini sklerozan (siröz) tümör oluşturmaktadır. Yoğun desmoplastik reaksiyon gösterirler. İnvaziv davranırlar. Opere edilebilirliği oldukça düşüktür. Nodüler tip anüler lezyonlardır. Yine opere edilebilirliği düşüktür. Papiller tip nadir izlenir. Safra lümenine doğru büyüme gösterirler. Nispeten daha erken semptomla yol açacağından tıkanma ikteri sebebi ile sklerozan ve nodüler tipere kıyasla rezektablıdır<sup>53</sup>.

Kolanjiokarsinom %18'i alt 1/3 kısımdan, %58'i üst, %17 si orta kısımdan kaynaklanır<sup>138</sup> (Şekil 5 ).

Kolanjiokarsinom histolojik tipleri ise karsinoma in situ, adenokarsinoma, skuamöz hücreli karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, adenoskuamöz, müsinöz adenokarsinom, papiller adenokarsinom, clear cell adenokarsinom, , intestinal tip adenokarsinom, undifferansiye karsinom ve küçük hücreli karsinom olarak ayrılmaktadır<sup>139</sup>.



**Şekil 6.** Kolanjiokanserde tümör görülen bölge ve sıklıkları<sup>140</sup>.

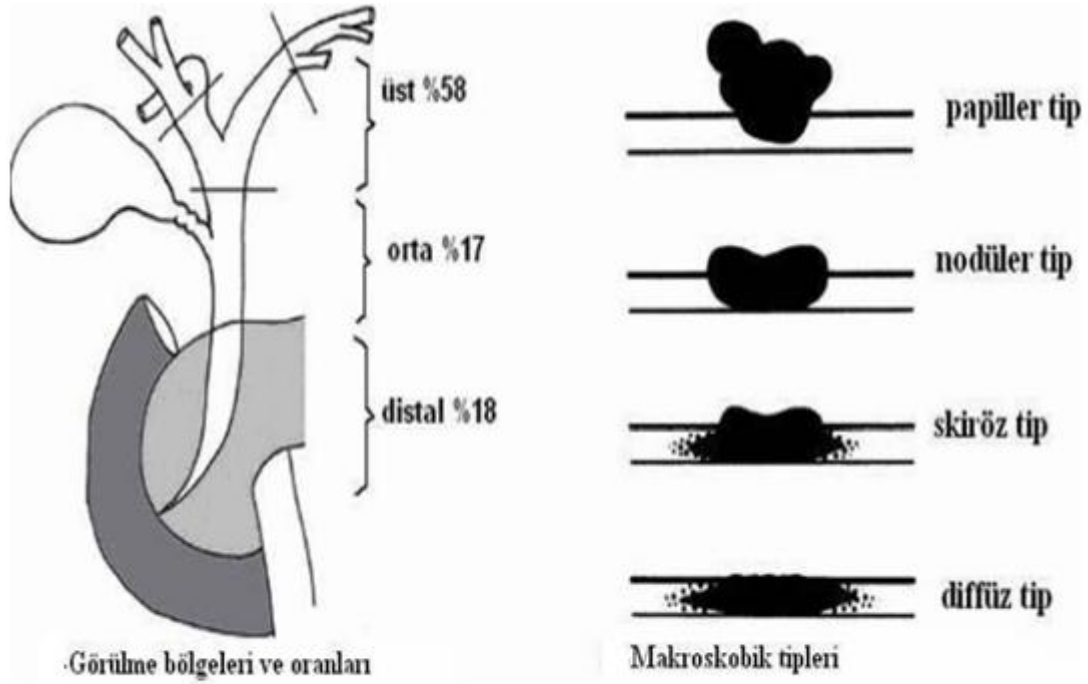
Safra kesesi maligniteleri ise infiltratif veya ekzofitik gelişim gösterebilir. İnfiltratiflerde lokal duvar kalınlaşması izlenirken ekzofitiklerde lümene protrüze polip görünümü izlenmektedir<sup>141</sup>. Makroskopik olarak farklıdırlar. Ayrıca papiller, papiller olmayan olarak da ikiye ayrılır<sup>141</sup>. Japon Safra Yolları Cerrahisi Derneği ise 2 sınıfta incelemekte olup bunlar flat ve protrüzedir. Buna göre protrüze tip papiller veya nodüler olabilir. Her iki tip de yüzeysel ve ya infiltratif yayılım gösterebilir<sup>142</sup>. Safra kesesinin herhangi bir yerinde gelişebilir. Sistik kanalda da gelişebilir. Ancak sıklıkla fundusta gelişmektedir<sup>141</sup>. Safra kesesi kanserleri %90 oranında adenokarsinom şeklindedir<sup>65,141</sup>. Bundan sonra ise sıklık sırasıyla indiferansiye karsinom, adenoskuamöz karsinom, sarkom, karsinoid tümör, melanom ve lenfoma gelmektedir. Nadiren fibröz histiositom ve miksoid tümörler gözlenmektedir. %3 vakada kombine histopatoloji izlenmektedir. Yaklaşık %70 vaka iyi diferansiye , %50 vaka mukus salgılayan ve %40 papiller tip görülür. Multisentrisite izlenir<sup>141</sup>.



tip genellikle hilus lokalizasyonundadır<sup>88,111</sup>.

Kolanjiokarsinom safra kanalı boyunca subepitelyal yayılım gösterir. Bu tipik yayılımdır. Kanal boyunca perinöral invazyon ve longitudinal yayılım karakteristik birer patoloji bulgularıdır. Komşu dokuları lokal invaze eder. Gross incelemede longitudinal yayılım saptanması zordur. Tanı anında metastatik hastalık oranı %15-30 arasındadır. Yavaş ilerlediği kabul edilir ancak %75 hastada otopsi bulgularında metastaz saptanmıştır. Ortalama %50 kadarında lenf nodu, %50 kadarında ise hepatik veya peritoneal metastaz saptanmıştır<sup>74,75</sup>.

Ekstrahepatik safra yolu kanserlerde ise kitle %58 oranında üstte, %18 alt bölgede, %17 ise orta bölgede görülmüştür<sup>74,75</sup>. Makroskopik olarak papiller, nodüler, skiröz ve diffüz olarak ayrılır. Nodüler tip iyi sınırlı, lümene büyüyen, küçük kitlelerdir. Proksimal-orta duktus en sık görüldüğü yerdir. Nodüler ve skiröz ise infiltrasyonu güçlüdür. İnoperatif olma olasılığı fazladır<sup>135,138</sup>.



**Şekil 7:** Ekstrahepatik safra yolu kanserlerde makroskopik görünüm ve bulunma bölgeleri<sup>135</sup>

## 2.10.Evrelleme

Hiler kolanjiokarsinomda ekstrahepatik safra yolu için TNM kullanılmaktadır<sup>123</sup>.

Primer tümör (T)

Tis: Karsinoma in-situ

T1: Tümör mukoza-submukozada

T2: Tümör perifibromüsküler konnektif dokuya invaze

T3: Tümörün pankreas/karaciğer/safra kesesi ve/veya ipsilateral hepatik arter/porta ven invazyonu

T4: Tümörün ana porta ven/dalları, ana hepatik arter veya uzak organ (mide, duodenum, periton) invazyonu

N:Bölgesel lenf bezi tutulumu

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok

N1: Bölgesel lenf bezi tutulumu var: Çölyak, peripankreatik, hiler, superior mezenter...

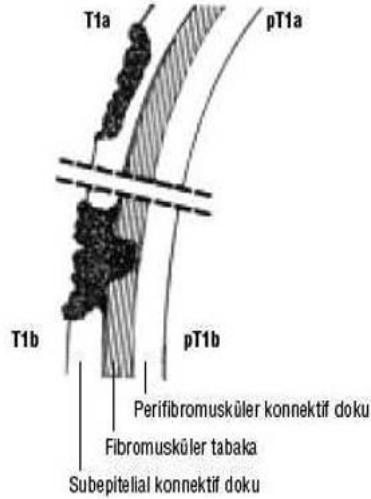
M:Uzak yayılım

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

**Tablo 7.** Ekstrahepatik tümör TNM sınıflama<sup>123</sup>

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



T1-fibromusküler tabakayı aşmamış tümör



T2-fibromusküler tabakayı aşmış tümör

**Şekil 8.** Safra duktusu duvarında tümör derinliği<sup>17</sup>

İntrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde AJCC göre TNM Evreleme Sistemi

Primer tümör (T) ile temsil edilir.

T1: Damar invazyonu olmaksızın solid tümör

T2: Damar invazyonu olan tümör veya 5 cm i geçmeyen çok sayıda tümörler

T3: 5 cm"den büyük multipl tümör veya portal/hepatik ven/büyük dalları tutulumu gösteren tümör

T4: Komşu organ(safra kese hariç) invaze etmiş tümör veya visseral periton perforasyonu yapan tümör

N:Bölgesel lenf bezi tutulumu temsil eder.

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.

N1: Bölgesel lenf bezi tutulumu var.

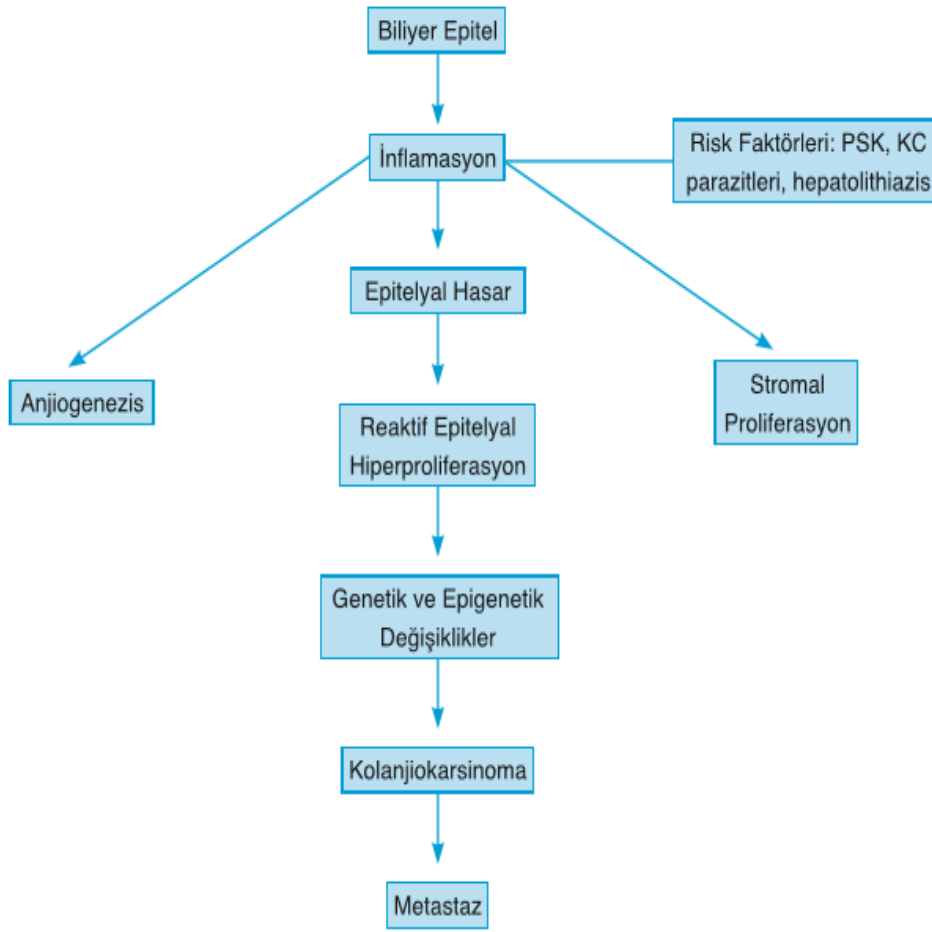
M:Uzak yayılım temsil eder.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

### **2.10.1.Patoloji ve Genetik**

Safra kanal epiteli diğer gastrointestinal kanal kanserlerinde olduğu gibi kanserleşme evrelerinden genetik anomaliler sorumlu tutulmuştur. C-erb B2, K-ras, c-neu, met ve c-myc gibi onkogenler ve p53 gibi tümör supresör geni mutasyon ve anomalilerinin kolanjiokanserde de sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Ancak klinik önemi net olarak aydınlatılamamıştır<sup>125</sup>.



**Şekil 9.** Kolanjiokanserde etyoloji, hasara karşı hepatosit yanıtı

Genel olarak kronik inflamasyon, sitokin, büyüme faktörleri, turnover hızı, mutasyon uğramış hücre proliferasyonuna neden olur (Şekil 9). Kolanjiokarsinom inflamasyon süreci olmadan da gelişebilmektedir. Anjiogenezis stimülasyonu (hücre migrasyonu, safra asitleri, apoptoz, hücre siklusu, stromal dokularla interaksiyon, safra asitlerinin hücre siklusuna ve apoptoza maruziyeti) neden olduğu düşünülmektedir. Anjiogenezis de gelişim basamaklarında rol oynamaktadır. VEGF yani Vasküler epidermal growth faktör (kolanjiokanser hücreleri: KMG-C, KMC-2, KMBC, KMC-1) ve tümör tarafından yüksek seviyede salgılanmaktadır. Bu da malign proliferasyonda artış meydana getirir. ET-1 yani Endotelin-1 ise, VEGF ve VEGF-C ekspresyon inhibe eder. Böylece tümör proliferasyonu azalır. Apoptoz ve fibrozis azalır. Bu nedenle, Boseptan (ET-1 reseptör antagonisti) tedavide kullanılmaktadır.

EGFR (Epidermal growth faktör reseptör), IL-6, Erb-b2, apoptozis,

inflamasyonlar, NO yani nitroz oksik, hipermetilasyon, growth faktör (VEGF-C, NGF-β), COX2 yani siklooksijenaz, microRNA (miR-141, miR-200, miR-370, miR29B), nöroendokrin hormonlar ve gastrointestinal hormonlar patogenezinde rol oynar.

Kolanjiokanser p53, bcl-2, p16 ve SMAD4 gibi tümör supresör gen inaktivasyonu ile ilişkilidir. Onkojen mutasyonu, Erb-b2, p42-44, kromozomal anöploidi (MAPK) ile aktivasyona sebep olur. Kromozomal anöploidi genellikle PSK ilişkilidir<sup>7,8,10,126-132</sup>.

### **2.10.2.Yayılm**

Koledok kanser infiltrasyonları longitudinal veya vertikal olabilir. Kolanjiografi ile mikroskobik yayılım saptanamaz. Bilyer kanalda yüzeysel ve submukozal infiltrasyon longitudinal yayılım oluşturur. Perinöral invazyon yapabilir. Direkt veya lenfatik yayılım yapabilir<sup>142,143</sup>. Direk invazyon ilk çevre doku ve organa uzanım şeklindedir. Lenfatik yayılım ise koledok çevresinde gelişmektedir. Periportal, posterior pankreatikoduodenal ve hepatik arter etrafı şeklinde tutulum yapar<sup>144</sup>. Işık mikroskopisi ile sitokeratin 8-18 boyaları ile antikorlar sayesinde mikroskobik odaklar saptanabilir. Fakat prognoza olan etkisi kanıtlanamamıştır<sup>145</sup>. Perinöral yayılım ise otonom sinirler aracılığı ile olur. Kötü prognoz ile ilişkilendirilir<sup>146,147</sup>. Yüzeysel yayılım ise negatif cerrahi sınır sağlamak amacı ile önemlidir. Evreyi değiştirmez.

### **2.11.Tedavi**

Kolanjiokarsinomda tedavi hastaya göre değişir. Lokalize, ileri inoperatif ve operabl olup olmadığına göre değişir. Operabilite değerlendirilmesi ise eksplorasyon sırasında saptanabilir<sup>79</sup>. Tam rezeksiyon ile küratif tedavi şansı vardır<sup>89</sup>. Tıpkı safra kesesi kanserindeki gibi komplet cerrahi küratif tedavide en iyi seçenektir. Kolanjiokarsinom ön tanılı hastalarda kontrendikasyon olmadığı müddetçe eksplorasyon yapılmalıdır. Ancak siroz gibi güvenli cerrahi olanağını zorlaştıran hastalığı olanlarda, metastaz saptananlarda, portal veya hepatik arter bifurkasyosundan proksimalde tutulumu olanlarda, portal/hepatik arter dallarında iki taraflı tutulum halinde, iki taraflı hepatik kanal invazyonu olduğunda, karşı taraf karaciğer lob atrofisi ile birlikte aynı taraf kanal/damar

tutulumu olanlarda kontrendikedir<sup>148</sup>.

Kolanjiokarsinomda operasyon öncesi koledok stentinin yararı tartışmalı bir konudur. Mevcut veriler ışığında periampuller kanserde pankreatikoduodenektomi yapılmış hastalarda rutin uygulanan stent işleminin enfeksiyon komplikasyonlarından dolayı morbiditede artışa yol açtığı söylenbilir. Distal koledok tümörlerde rutin bu uygulama yapılmaz<sup>148</sup>. Fakat cerrahi uygulamanın gecikeceği yani neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda, obstrüktif hastalarda stent uygulaması faydalıdır. Perihiler kolanjiokarsinomda da operasyon öncesi stent takılmasından belirgin fayda sağlanmadığı gözlenmiştir<sup>148</sup>.

Bifurkasyoda veya proksimal ortak kanalda kitle (Bismuth tip 1-2) olduğunda damar invazyonu yok ise lokal eksizyon uygundur. Her iki taraflı hepatikojejunostomi ile akış devamlılığı sağlanır. Sağ-sol hepatik kanalda ise kitle (Bismuth Tip 3a-3b) sağ/sol hepatik lobektomi uygundur<sup>16</sup>. Fakat negatif cerrahi sınır sağlamak için kaudat lob rezeksiyonu edilmemesi gerekmektedir<sup>149</sup>. Distal kolanjiokarsinomda pankreatikoduodenektomi uygulanmaktadır. Pilor koruyucu olması hasta yaşam kalitesi açısından önem teşkil eder<sup>16</sup>.

İleri evre hastada palyatif yaklaşım önemlidir. Obstrüksiyon varlığında ERCP ile stent veya PTK uygulama gerekir. Rezeksiyon uygun değilse radyoterapiden fayda sağlayan hastalar bildirilmiştir. Eksternal radyoterapi, intraoperatif radyoterapi ve stent/PTK aracılığı ile indium 192 ile brakiterapi gibi seçenekler mevcuttur. Fakat yeterli çalışma bu konuda bulunmamaktadır. Postoperatif radyoterapinin faydası ise gösterilmemiştir<sup>16</sup>. Kemoterapi ile de yaşam süresine belirgin fayda sağlanamamaktadır. Ancak 5-fluorurasil ve gemcitabin radyosensitizasyon sağlarlar. Bu nedenle radyoterapi eşliğinde verilmesi etkin tedavi sağlayabilir<sup>150</sup>.

İnoperatif vakalarda endobilyer girişimler uygulanır. ERCP ile safra drenajı stent yardımı ile sağlanabilir. Sepsis, obstrüksiyon, tümör boyutunda artış gibi komplikasyonları oluşabilir. Tekrarlayan işlem olasılığı fazladır.

Endobilyer radyofrekans ablasyon (RFA) ile stent takılması güvenli bir

yoldur. Operasyon öncesi stent bakteriyel, fungal kontaminasyon ve operasyon öncesi sepsise neden olabilmektedir. Direkt cerrahi alınan hastalarla öncesinde stent uygulanan hastalarda ciddi bir sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmemiştir. Stent seçiminde genelde 10 ve üstü Fr stent tercih edilir. Stirkür gelişmiş ise perkütan metodlara başvurulur. Metalik stentler plastiklere oranla daha uzun süre kalabilir. Daha az hastane yatışı gerektirir. İkinci bir işlem olasılığı daha azdır. Fakar plastiğe göre çıkarılması zordur.

Kolanjiokarsinomda perihiler tümör, margin status, lenf veya damar metastazı, safra kesesine yayılım, hepatik vene yayılım, nonpapiller histolojik tip, erkek cinsiyet, hipoalbuminemi (3 gr/dl altı), hiperbilirubinemi (10 mg/dl ve üzeri) kötü prognoz göstergesidir.

### **2.11.1.Kemoterapi**

Kemoterapi genellikle metastaz olan veya lokal ileri tanı alan vakalarda ve adjuvan tedavi olarak verilebilir. Kolanjiokarsinomda adjuvan kemoterapinin sağkalıma etkisi kanıtlanmamıştır.

Gemsitabin-sisplatin, gemsitabin-oksaliplatin, kapasitabin-sisplatin, 5-fluorourasil/sisplatin, gemsitabin-kapesitabin, kapasitabin-oksaliplatin, 5-fluorourasil/oksaliplatin kombinasyonları faz 2 çalışmalarında kullanılmaktadır. Kolanjiokarsinomda cerrahi sonrası adjuvan tedavi önerilmektedir. Rezeksiyon sonrası en sık nüks lokal gelişmektedir. Bu nedenle adjuvan kemoterapi ve radyoterapi önem arz etmektedir<sup>85</sup>.

Çalışmalar yetersizdir ve bir çoğu faz 2 çalışmalardır. Bir çalışmada fluor pirimidinlerin (5-FU, UFT, kapesitabin, S1) 6-8 ay sağkalıma katkı sağladığı ve sisplatin eklenmesi ile 10-12 aya çıkarıldığı gösterilmiştir<sup>161,162</sup>.

Sadece gemsitabin tedavisi ile 6-11 aylık sağkalım gösterilmiştir<sup>163,164</sup>. Tedavi uygunluğu ve olumlu sağkalım oranları nedeni ile toksisite oluşturmuyarak kombine tedaviler de denenmiştir. Sisplatin veya oksaliplatin ile kombine edildiğinde sağkalımda artış olduğu gözlenmiştir<sup>165,166</sup>. Ancak oksaliplatin ile kombinasyonda daha az yan etki profili izlenmiştir. Andre ve ekibi ile yapılan çalışmalarda bu kombinasyonu alan hastalarda iyi prognozlu

olanlarda sağkalım oran 15 ay saptanmışken, kötü prognozlu hastalarda 7.6 ay olarak bulunmuş<sup>166</sup>. Gemsitabin, kapesitabin ve 5-FU kombinasyon ile de benzer çalışma sonuçları elde edilmiş<sup>167,168,169</sup>. Yapılan çalışmalar genellikle gemsitabinin en etkin yanıt oluşturduğunu göstermiştir<sup>170</sup>.

Safra kesesi kanserde T1N0 hariç vakalarda 5-FU içeren tedaviler önerilir. Negatif cerrahi sınır sağlanmış vakalarda eksternal radyoterapi ve 5-FU tedavinin sağkalımda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir<sup>18</sup>. Yine safra kesesi malignitesi için adjuvan tedavide faz 3 çalışmalarda 5-FU ve mitomisin-C ile anlamlı sağkalım sağlanmıştır<sup>156</sup>. Kolanjiokanserde intrahepatik kolanjiokarsinom için adjuvan ile sağkalım gösteren çalışma bulunmamaktadır. R0 rezeksiyon sonrası ilaçsız takip yapılabilir. Cerrahi sınır pozitif R1-2 vakalarda reeksiyon, ablatif tedavi, radyoterapi+5-FU veya gemsitabin içeren kemoterapi protokolleri önerilebilir. Ekstrahepatik kolanjiokarsinom için de adjuvan tedaviyi destekleyen çalışma yoktur. Yine R0 rezeksiyonlar ilaçsız takip edilebilir. 5-FU içeren protokoller verilebilir<sup>157</sup>. Lenf tutulumu olan hastalarda ve R1-2 vakalarda 5-FU içeren protokoller ve radyoterapi düşünülebilir. Hiler kolanjiokarsinom için adjuvan tedavi ile anlamlı sağkalım gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>150</sup>.

Neoadjuvan kemoterapi kullanımını rutin uygulamada gerektiren bir analiz yoktur. Sadece bir çalışmada anlamlı sonuçlar elde edilmiştir<sup>158</sup>.

%50-90 civarı hasta ileri evre başvurmaktadır. Debulking cerrahi yapılamaz. Palyatif destek sağlanır. Yaşam süresi uzatılır. Radyofrekans ablasyon, kriyoterapi, radyoterapi ve kemoterapi verilebilir.

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Society of Medical Oncology (ESMO) bu konuda kılavuzlar yayınlamaktadır. NCCN'e göre ekstrahepatik kolanjiokarsinomda negatif sınır ve negatif lenf noduna ulaşılmış ise cerrahi total rezeksiyon sonrasında gemsitabin veya flouropirimidin bazlıkemoterapiler önerilmektedir. Kemoradyoterapi de önerilmektedir. İnvaziv hastalık durumunda veya karsinoma in situ durumunda flouropirimidin bazlı kemoradyoterapi önerilir. Pozitif reyonel lenf nodu var ise flouropirimidin veya gemsitabin içeren kemoterapi önerilir. NCCN'e göre

intrahepatik kolanjiokarsinomda ise rezidü tümör yoksa adjuvan tedavi önerilmektedir. Pozitif margin var ise ablasyon, flouropirimidin veya gemcitabin içeren kemoradyoterapiler önerilir.

ESMO'ya göre intra ve ekstrahepatik kolanjiokarsinomda negatif cerrahi sınırı olmayan cerrahi rezeksiyon sonrası, destek tedavi sonrası, palyatif kemoterapi sonrası, komplet cerrahi sonrası kemoradyoterapi önerilir. Genelde bu hastalarda neoadjuvan tedavi önerilmez<sup>151</sup>. Sadece seçilmiş vakalarda fayda sağlayabilir. Lokal ileri vakalarda %50-90 oranında inoperatiftir. Prognozları kötüdür. Palyasyon bu vakalarda önemlidir.

Radyoterapi (eksternal beam radyoterapi); stereotaktik tedavi olarak brakiterapi uygulanabilir. Brakiterapide indium-192 kullanılmaktadır. İleri kolanjiokanserde birden fazla metod vardır. En çok 5-FU, gemitabin, sisplatin-oksaliplatin kullanılmaktadır. Anti-EGFR (Erlotinib, Cetuximab) ve antianjiogenikler (Bevacizumab) de kullanılmaya başlanmıştır. Net bir çalışma henüz yoktur. Hiler kanserde küratif olarak, kombine parsiyel hepatektomi, lokal eksizyon, karaciğer transplantasyonu, sentral lob rezeksiyonu, ex situ vivo karaciğer rezeksiyonu-ototransplantasyon, adjuvan-neoadjuvan tedavi verilebilir. Palyatif olarak cerrahi kullanılabilir. Stent uygulanabilir. Fotodinamik tedavi verilebilir. İntralüminal brakioterapi, eksternal radyasyon ve kemoterapi kullanılabilir.

### **2.11.2.Fotodinamik Terapi**

Fotodinamik terapi fotosensitizasyon sağlayan sodyum porfimerin damardan verilerek tümör içinde birikmesi aracılığıyla 24-48 saat sonrasında ışık dalgası ile fotooksidasyon yapması ve ölüme neden olmasını amaçlayan yöntemdir. Endoskopik yolla kateter aracılı veya direkt perkütan olarak termal olmayan 630 nm dalga boylu ışınlar ile uygulanır. Destrüksiyon ve apoptozise sebebiyet verir. Yüzeysel tümörlerde oldukça etkilidir. Stent yerleştirilen Bismuth tip 3 ve 4 vakalarda uygulanabilir. Alınan sonuçlar oldukça iyidir<sup>152,153</sup>. Yaşam süresini uzattığı kanıtlanmıştır<sup>154,155</sup>.

### **2.11.3.Radyoterapi**

Cerrahi sonrası lokal nüks önlemek amacı ile operasyon sonrası radyasyon tedavi önerilmektedir<sup>85</sup>. Kolanjiokanser tanılı hastalarda internal radyoterapi, radyoimmunoterapi, intraoperatif radyoterapi, eksternal radyasyon gibi seçenekler mevcuttur. Lokal hastalık kontrolü için kullanılmaktadır. Ancak anlamlı sağkalım faydası gösteren çalışma bulunmamaktadır<sup>85,159</sup>. Yine ağrı tedavisine fayda vermektedir. Radyasyon ile birlikte kemoterapinin kemoterapiye göre daha fazla fayda sağlandığı düşünülse de anlamlı sonuçlar elde edilememiştir<sup>65,85,159</sup>.

### **2.11.4.Ortotropik Karaciğer Transplantasyon**

Tedavide sadece erken evre vakalarda diğer yaklaşımların yanına ilave olarak değerlendirilmektedir<sup>76</sup>. Kolanjiokanser vakalarında kronik karaciğer hastalığı için yapılan transplantasyonlar ile benzer sonuçlar alınmaktadır. Henüz araştırma aşamasındadır<sup>84,85,160</sup>.

### **2.11.5.Cerrahi Metodlar**

Kolanjiokanser vakalarında 5 yıllık survey %6-10 arasındadır. Operasyonlar ise kür şansı sağlamaktadır. Proksimal ve hiler tip tümör cerrahi şansı zordur. Distal en yüksek cerrahi şansına sahiptir. Bir çalışmada distal tümörlerin %91 oranında opere edildiği, ancak intrahepatik ve perihiler için ortalama %50-60 arası hastanın opere edilebildiği gösterilmiştir. Fakat küratif rezeksiyonlarda bile temiz cerrahi sınır proksimal tip için sadece %20-40 oranında, distalde %50 civarındadır. Preoperatif değerlendirme önem teşkil etmektedir. Önemli bir grupta saptanamamış periton veya lenf metastazı mevcuttur. EUS ve laparoskopik incelemeler kullanılır. Laparoskopi ile %30 hasta grubunda metastaz saptanmıştır<sup>60,170,171,172</sup>.

Kolanjiokanserde inoperabilite kriterleri: İkincil dallara uzanan iki taraflı tutulum, iki taraflı hepatik arter tutulum, hepatik lob atrofisi ile beraber karşı portal ven tutulumu, uzak metastaz, karşı taraf sekonder hepatik kanal ile birlikte hepatik lob atrofisi, bifurkasyon dahil portal ven tutulum şeklinde sıralanabilir<sup>84</sup>.

Safra kesesi kanserlerde ise erken evre tedavide yaklaşım değişkenlik göstermektedir. Bazı alışmalar kolesistektomi sonrası uzun sağkalım oranı bildirirken bazıları ise loko-rejyonel nüks bildirmektedir<sup>173,174</sup>. En önemli nedeni ise kas invazyonu olan vakalarda lenf nodu da olabilmesi ve bunun göz ardı edilmesidir. Çünkü safra kesesinden ilk yayılım sistik ve perikoledokal lenf noduna olur<sup>60</sup>. Kolesistektomi sırasında perikoledokal lenf nodu çıkarılmamaktadır. Dolayısıyla bazen yanlış evreleme nedeni ile bu problem karşımıza çıkmaktadır. T2 olan olguların %50 kadarında lenf metastazı olduğu gösterilmiştir<sup>172,175,176</sup>. Tekrarlayan cerrahilerde hepato-duodenal ligaman posterior-superior pankreatikoduodenal lenf nodu diseksiyonu da muhakkak tedaviye eklenmelidir<sup>60</sup>. Bir takım çalışmalar ise safra yolu eksizyonu da gerektiğini savunmuştur<sup>172,175,176</sup>. T2 vakalarda genişletilmiş kolesistektomi ile 3 yıllık survey %30 lardan %90 lara çıkmıştır<sup>170</sup>. Tümör safra kese duvarı ilerisine geçmiş ise yani T3 veya T4 ise segment 4b ve 5 dahil hepatektomi hatta genişletilmiş sağ hepatektomi gerektiği söylenmektedir<sup>60,177</sup>. Kúratif cerrahilerde 5 yıllık sağkalım %50 üzeri gösterilmiştir. Ancak kúratif olmayan cerrahilerde %1 civarındır<sup>12,170,176</sup>.

İntrahepatik kolanjiokanserlerde de en etkin tedavi yöntemi cerrahidir. Genelde tanı anında boyutu büyümesi nedeni ile geniş rezeksiyonlar içerir. Amaç negatif cerrahi sınırı sağlamaktır. Selektif aynı taraf portal ven embolizasyonu da yapılır. Portal ven embolizasyonunun daha geniş rezeksiyona imkan sağladığı savunulmaktadır<sup>83,171</sup>.

Perihepatik kolanjiokanserde porta hepatis proksimali cerrahiler oldukça zordur. Ama prognozda ilk etken yine histolojik evrelemedir<sup>87</sup>. Sadece koledok rezeksiyonunda hepatic kanal ve kaudat lob tutulumu atlanabileceğinden nüks riski yüksektir. Modifiye hepatic rezeksiyon da yapılması prognoz açısından önem arz etmektedir. Tip 1 ve 2 lezyonlarda ekstrahepatik kanal, 5-10 mm safra kanal alanı ve safra kesesi en-blok rezeksiyon uygulanır. İlaveten roux-en-y hepaticojejunostomili regional lenfadenektomi uygulanır. Tip 3 de ise hepatic lobektomi de yapılır. Tip 2 ve 3 için genelde kaudat lob tutulum vardır. Kaudat lobun da alınması rutin prosedürdür. Fakat bazı merkezlerde hepatektomi ve portal ven de opere edilmektedir<sup>75</sup>.

Distal kolanjiokanserlerde pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi (Whipple) uygulanır. 5 yıllık sağkalım %20 civarındır. Fakat komplet rezeksiyon hastalarda %50'lere varmaktadır. Perihiler tümörler üst hepatoduodenal ligament içerisinde seyrederek. Karaciğer ve vasküler yapılara uzanım gösterirler. Preoperatif değerlendirilme şansı zordur<sup>178,179,180</sup>.

Tıkanma sarılığında ise preoperatif değerlendirmede safra akımını sağlamanın laparotomiden önce gerektiği tartışılmalı bir konudur. Genellikle stent işleminden sakınılmaktadır. Stent operasyon anında proksimal kitlenin atlanmasına neden olabilmektedir. Ancak biliyer siroz, uzamış tıkanıklık ile kolestaz gelişir. Karaciğer yetmezliği derecesi cerrahi sonrası mortalite artırdığı izlenmiştir. Serum bilirubin 10 mg/dl üstü hastalarda safra drenajı sağlanarak 3 mg/dl altına indirilerek ameliyata alınması önerilmektedir. Direkt cerrahi uygulayanda vardır<sup>75</sup>. Biliyer stent işlemi için sağkalım üzerine pozitif katkı gösterilememiştir. Stent yeri ve yerleşimi de sağkalım açısından anlamlıdır.

Karaciğer volüm %25 den az hastalar için lobar hipertrofiye neden olmak adına portal ven embolizasyonu yapılmaktadır<sup>75</sup>.

## **2.12.CDX2 (Caudal ilişkili homeobox geni 2)**

CDX2 özel bir proteindir. Barsak için özgü bir transkripsiyon faktörüdür. Hücre gelişiminde rol oynayan mekanizma ve genlerin transkripsiyonuna yardımcı olmaktadır. İnce barsak, kolon hücreleri tarafından üretilir. Fetal ve embriyonel evrede sentezlenir. Total kaybı yaşam ile bağdaşmaz. CDX2 barsak metaplazisi gösteren yani çevre dokuların barsak benzeri hücre sentezlenmesi gösteren hücrelerde de oldukça yüksek oranda mevcuttur. Barsak epitel hücre ve pankreas hücre nükleusunda bulunmaktadır. Rejenerasyon ve ölüm düzenlenmesinde görev alır. Aşırı ekspresyonunun hücrel farklılaşmaya neden olduğu gösterilmiştir. Tümör supresör olarak görev alır<sup>181,182</sup>. CDX2 pozitif farelerde kolonda polip gelişimi izlenmiştir. Kolon, ince barsak tümörlerinde oldukça fazla üretilmektedir. İnce barsak-kolon nöroendokrin tümörde de fazlaca sentezlenir. Özefagus, mide, safra kesesi, kolanjiokanser gibi kanserlerde de görülür. Bu hücrelerin barsak benzeri şekilde geliştiğini göstermektedir. CDX2'nin yıkılması ile, in vitro hücre proliferasyonunu uyardığı

ve in vivo tümöral oluşum hızlandırdığı görülmüştür. G0/G1-S döngüsü indüklenmektedir. Aşırı ekspresyonunda hücre proliferasyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir. Nükleer reaktivite baz alınarak incelenmektedir. Anormal ekspresyonu hepatolitiazis ile ilişkili müsinöz ICC ve intraduktal papiller biliyer neoplazide MUC2'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 01/02/2023 tarih ve 2023/65 sayılı kararla etik kurul onayı alındı. 01.01.2012-31.12.2022 tarihleri arasında hastanemizde Tıbbi Onkoloji Polikliniğine başvuran, kolanjiyelüler kanser tanısına sahip ve de parafin bloklarına ulaşılabilen hastalar tarandı.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 hastanın demografik ve klinik özellikleri, genel ve progresyonsuz sağkalım bilgileri ve CDX2 immunohistokimyasal boyası ile ilişkisi retrospektif olarak incelendi.

#### 3.1. Hasta Özellikleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinden sadece tanı amaçlı patolojiye giden Kolanjiyelüler kanser tanısı olan vakalar

01 Ocak 2012 – 31 Aralık 2022 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde kontrol takibine gelmek

18 yaşından büyük olmak

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Bölümünde; Kolanjiyelüler kanser tanısı konulan ve yeniden boyanmaya uygun preparat (doku) olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

18 yaşından doldurmamış olmak

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Bölümünde Kolanjiyelüler kanser tanısı konulan preparat (doku) olmaması

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Bölümünde Kolanjiyelüler kanser tanısı konulan ancak yeniden boyanmaya uygun preparat (doku) olmaması

Kombine HCC tanılı hastalar

Takibi olmayan hastalar

Lokal evre-cerrahi operasyona uygun hastalar

### **3.2.Yöntem**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji AD da kayıtlı ve Tıbbi Patoloji AD de karaciğer kolanjiokarsinom tanısı alan hastalar yeniden değerlendirildi. Kombine HCC tanısı olan hastalar dışlandı.

Pankreas başı kitlesi olan ve ileri evre olmayan cerrahi operasyona uygun hastalar dahil edilmedi. TARE veya cerrahi operasyon öyküsü olan hastalar nüks tarihleri baz alınarak incelendi. Hastalar kemoterapi alıp-almadığı, performans durumu ve bilirubin düzeyine göre sınıflandı ve aldıysa hangi kemoterapileri aldığına göre sınıflandı. Tanının ilk ayında kolanjiösepsis nedeniyle exitus olan hastalar incelemeye alınmadı.

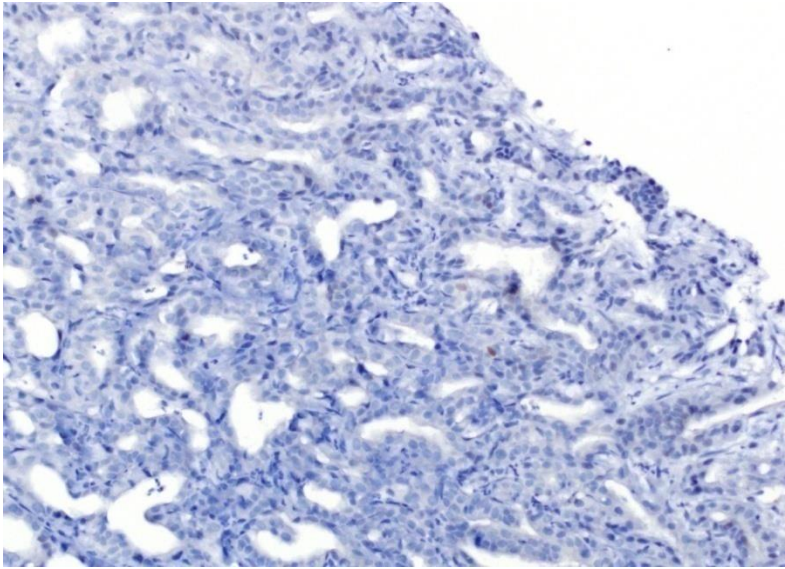
#### **3.2.1.CDX-2 İmmünohistokimyası**

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji AD da kayıtlı ve Tıbbi Patoloji AD de karaciğer kolanjiokarsinom tanısı alan hastalar yeniden değerlendirildi. Kombine HCC tanısı olan, pankreas başı kitlesi olan ve ileri evre olmayan hastalar dahil edilmedi. Retrospektif incelemede raporlanan Toplam 63 hastanın adjuvan tedaviden önce elde edilen doku (biyopsi ya cerrahi eksizyon) materyallerine ait tümörlü preparatlar tekrar değerlendirilerek uygun parafin bloklar belirlendi. Parafin blokta yeterli doku içermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Seçilen parafin bloklardaki dokulardan 5µm kalınlığında kesitler alınarak, pozitif şarjlı lamlar üzerine yerleştirildi. Preparatlara 70°C'de etüvde deparafinizasyon yapıldı. Hücre iyileştirme açık konumda 76 dakika 95°C ısıda her 36 dakikada bir Ultra CC1 (EDTA) solüsyonu ile antijen retrievalı yapıldı. Cihazın titrasyon özelliği seçilerek primer antikor olan FLEX Monoclonal Mouse Anti-Human CDX2 (JClone DAK-CDX2, JAN code: 4987582502015 Dako Omnis) preparatlara manuel olarak damlatılarak 120 dk inkübasyon süresi seçildi. Büyüt seçeneği seçilerek fare antikor amp solüsyonları kullanılarak

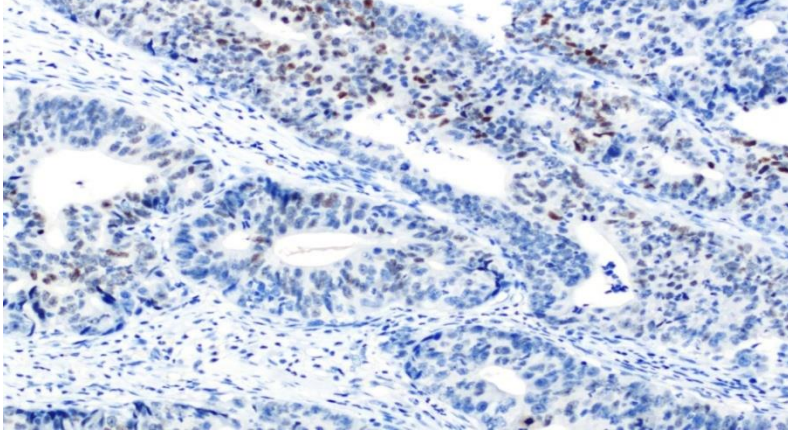
zemin boyama netleştirildi. Arka plan boyama için 28 dakika hematoksilin ve 4 dakika Bluing Reagent solüsyonu uygulanarak boyanma bitirildi. Cihazdan çıkarılan preparatlar sabunlu suda yıkanıp 10'ar dip alkolden geçirilerek kurutulup entellan ile kapatıldı.

### 3.2.2.Histopatolojik İnceleme

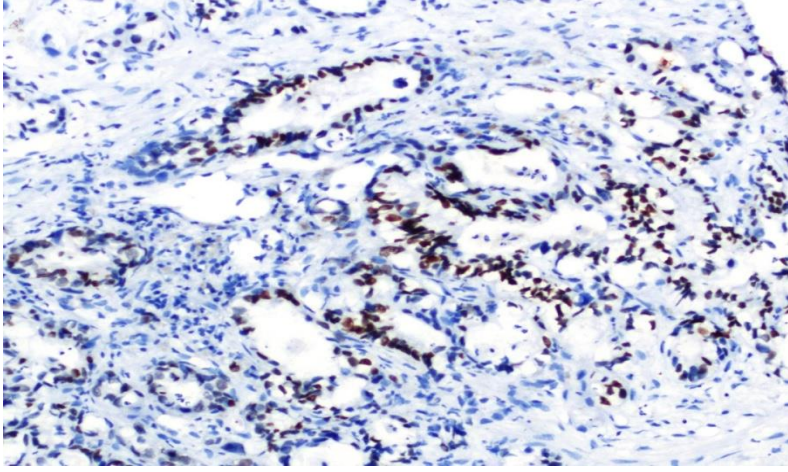
İmmünohistokimyasal CDX2 boyası uygulanmış preparatlar Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda görevli iki patolog tarafından kör olarak yeniden değerlendirildi. Değerlendirmede lam üzerindeki bütün invaziv karsinom hücreleri boyanma yaygınlığı (yüzde değer olarak), boyanma şiddeti (negatif=0, zayıf=1, orta=2, kuvvetli=3) açısından ışık mikroskobu kullanılarak incelendi. Antikorum boyanma yaygınlığı değerlendirildiğinde ise %1-5 arasında boyanma gösteren olgular puan 0 (şekil 10.a); %6-25 arasında boyanma gösteren olgular puan 1 (şekil 10.b); %26-50 arasında boyanma gösteren olgular puan 2 (şekil 10.c); %51-100 arasında boyanma gösteren olgular puan 3 (şekil 10.d) olarak kabul edildi. Bu puanlar boyanma şiddetleri ile çarpılarak boyanma skorları elde edildi. Böylelikle her bir antikor için minimum skor 0, maksimum skor 6 olarak belirlendi. Daha sonra hastalar her boya için 1 ve üzeri puan alanlar pozitif kabul edildi. 1-3 puanlar düşük eksprese ve 4-6 puanlar yüksek eksprese olarak kabul edildi.



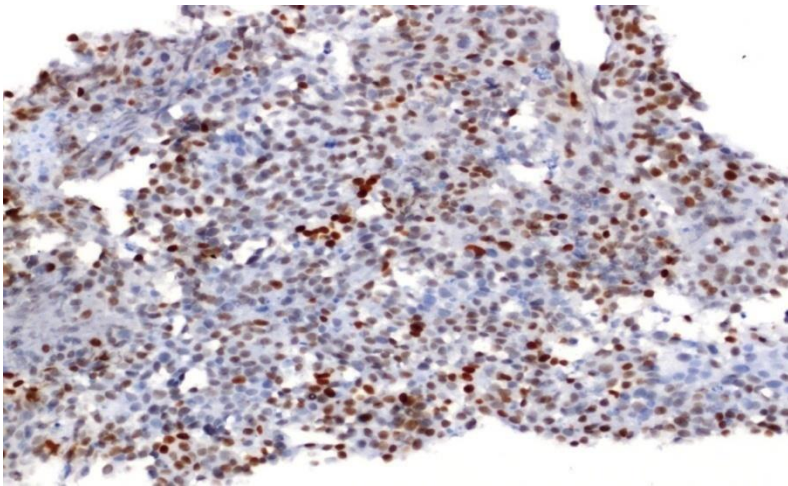
**Şekil 10.a**



**Şekil 10.b**



**Şekil 10.c**



**Şekil 10.d**

**Şekil 10.** CDX2 immunohistokimyasal boyanması

### 3.3.İstatistiksel Analiz

Verilerin çözümlenmesinde sürekli yapıdaki verilerin istatistiği yapılırken ortalama ve standart sapma, özelliklerin medyan, minimum ve maksimum değerleri; kategorik değişkenleri tanımlarken frekans ve yüzde değerler kullanılmıştır.

CDX2 durumu ile kategorik değişken arası ilişki değerlendirmesinde Ki-kare test istatistiği kullanılmıştır.

Kemoterapi alan ve almayan hastalarda CDX2'ye göre sağkalım analizi yapılırken Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Multivariate parametrelerin sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek için Cox regresyon analizi kullanıldı.

Total Sağ-kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edildi. CDX2 grubuna göre farklılıklar Log-Rank testi ile belirlenerek Hazard oranı % 95 Güven aralığı ile verilmiştir.

Verilerin istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS 21 ve MedCalc istatistik paket programı kullanılmıştır.

Merkezi Limit Teoremi uygunluk nedeniyle normallik testi yapılmadan parametrik testler kullanılmıştır<sup>183</sup>.

## 4.BULGULAR

**Tablo 8.** Hastaların Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı (n=63)

Tanıtıcı özellikler	$\bar{x} \pm SS$	Medyan(Min-Maks)
<b>Yaş</b>	65.41±10,26	66(35-85)
	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	35	55,5
Erkek	28	44,5
<b>Ex Durumu</b>		
Yok	8	12,7
Var	55	87,3
<b>ECOG durumu</b>		
ECOG 0-1	56	88,9
ECOG 2	7	11,1
<b>Hepatolitiiazis</b>		
Yok	36	57,1
Var	27	42,9
<b>Bilirubin Durumu</b>		
Normal	50	79,3
Yüksek	13	20,7
<b>Kemoterapi Durumu</b>		
Yok	28	44,4
Var	35	55,6
<b>Diferansiasyon-</b>		
İyi	21	33,3
Orta	17	27
Kötü	25	39,7
<b>CDX2</b>		
Pozitif	17	27
Negatif	46	73

Hasta özellikleri tanımlayıcı istatistikleri Tablo 8'de görüldüğü üzere;

Çalışmaya toplamda 63 kolanjioselüler kanser tanılı hastalar dahil edilmiştir. Toplam hastaların tanı yaşı minimum 35 iken maksimum 85'dir. Ortalama yaşları ve sapması  $65.41 \pm 10.26$  iken, medyan değeri 66'dır.

Hastaların %44,5'i erkek, %55,5'i kadın idi. Son durumda hastaların %87,3'ü exitus iken, %12,7'si hayatta kalmış idi.

Hastaların ECOG durumu incelendiğinde %88,9 hasta ECOG 0-1 saptanmış iken, %11,1'inde ECOG 2 saptanmıştır.

Hastaların hepatolitiazis durumu incelendiğinde %57,1'inde hepatolitiazis yok, %42,9'unda hepatolitiazis var idi.

Bilirubin dağılımı %79,3'inde normal, %20,7'sinde ise yüksek idi. Girişimsel işlem ile normale dönen hastalar normal grubuna dahil edildi.

Hastaların kemoterapi durumu dağılımında kemoterapi öyküsü olmayan %44,4, kemoterapi öyküsü olan grup %55,6 idi.

Hastaların kemoterapi türü dağılımında; %86'sinde en fazla oranda sisplatin ve gemitabin, %8'i sadece gemitabin, %3'ü oksaliplatin ve kapesitabin, %3'ü gemitabin ve oksaliplatin tedavisi verilmiş idi.

Hastaların diferansiyasyon dağılımında %33,3'ü iyi differansiye, %27'si orta differansiye ve %39,7'si ise kötü differansiye idi.

Hastaların %73,1'inde CDX2 negatif iken %26,9'unda pozitif idi.

**Tablo 9.** Klinik Bilgi Değerlerinin CDX2 durumuna göre değerlendirilmesi

<b>CDX2</b>			
	<b>Pozitif</b>	<b>Negatif</b>	
	<b>n=17</b>	<b>n=46</b>	
	<b><math>\bar{x} \pm SS</math></b>	<b><math>\bar{x} \pm SS</math></b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	64.34±10,18	66,75±10,39	
	<b>n(%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	9(25.7)	26(74.3)	0,511
Erkek	8(28.8)	20(71.4)	
<b>Hepatolitiiazis</b>			
Yok	7(19.4)	29(80.6)	0,12
Var	10(37)	17(63)	
<b>Bilirubin Durumu</b>			
Normal	17(34)	33(66)	<b>0,014</b>
Yüksek	0(0)	13(100)	
<b>Kemoterapi Durumu</b>			
Yok	3(10.7)	25(89.3)	<b>0,009</b>
Var	14(40)	21(60)	
<b>ECOG durumu</b>			
ECOG 0-1	17(30.3)	39(69.7)	0,175
ECOG 2	0(0)	7(100)	
<b>Diferansiasyon</b>			
İyi	10(47.6)	11(52.4)	<b>0,033</b>
Orta	3(17.7)	14(82.3)	
Kötü	4(16)	21(84)	

Ki-kare test, p&lt;0,05 anlamlılık

Tablo 9'da CDX2 durumu ile yaş ortalama fark durumu istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

CDX2 pozitif olan hastalarda ortalama yaş  $64.34 \pm 10.18$  iken, negatif olan hastalarda ise ortalama  $66.75 \pm 10.39$  idi.

CDX2 pozitif/negatif durumu ile cinsiyet durumu arasında anlamlı ilişki yok idi ( $p=0,511$   $p>0,05$ ). Kadın cinsiyet olanların %25.7'si CDX2 pozitif ve %74.3'ü CDX2 negatif iken, erkek cinsiyet olanların %28.8'i CDX2 pozitif ve %71.4'ü CDX2 negatif idi.

Tablo 9'da CDX2 durumu ile özellikler arası ilişki durumu istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

CDX2 pozitif/negatif durumu ile hepatolitiazis durumu arasında anlamlı bir ilişki yok idi ( $p=0,12$   $p>0,05$ ). Hepatolitiazis olmayanların %19.4'ünde CDX2 pozitif ve %80.6'sında CDX2 negatif iken hepatolitiazis olanların ise %37'si CDX2 pozitif ve %63'ü CDX2 negatif idi.

CDX2 pozitif/negatif durumu ile bilirubin durumu arasında anlamlı bir ilişki var idi ( $p=0,014$   $p<0,05$ ). Bilirubin durumu normal olanların %34'ü CDX2 pozitif ve %66'sı CDX2 negatif iken bilirubin durumu yüksek olanların %0'ı CDX2 pozitif ve %100'ü CDX2 negatif idi.

CDX2 pozitif/negatif durumu ile kemoterapi durumu arasında anlamlı bir ilişki var idi ( $p=0,009$   $p>0,05$ ). Kemoterapi öyküsü olmayanların %10.7'si CDX2 pozitif ve %89.3'ü CDX2 negatif iken kemoterapi öyküsü olanların %40'ı CDX2 pozitif ve %60'ı CDX2 negatif idi.

CDX2 pozitif/negatif durumu ile ECOG düzeyi ile arasında anlamlı bir ilişki yok idi ( $p=0,175$   $p>0,05$ ). ECOG 0-1 olanların %30.3'ü CDX2 pozitif ve %69.7'si CDX2 negatif iken ECOG 2 olanların %0'ı CDX2 pozitif ve %100'ü CDX2 negatif idi.

CDX2 pozitif/negatif durumu ile diferansiasyon durumu arasında anlamlı bir ilişki var idi ( $p=0,033$   $p<0,05$ ). İyi differansiye olanların %47'si CDX2 pozitif ve %52.4'ü CDX2 negatif idi. Orta differansiye olanların %17.7'si CDX2 pozitif

ve %82.3'ü CDX2 negatif idi. Kötü differansiye olanların %16 sı CDX2 pozitif ve %84'ü CDX2 negatif idi.

**Tablo 10.** Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta CDX2 ile differansiasyon ilişkisi

Kemoterapi Öyküsü		CDX2		Total	P değeri
		Boyanmamış	Boyanmış		
Yok	İyi differansiye	6	2	8	0,27
	Orta differansiye	6	0	6	
	Kötü differansiye	13	1	14	
	Total	25	3	28	
Var	İyi differansiye	5	8	13	0,13
	Orta differansiye	8	3	11	
	Kötü differansiye	8	3	11	
	Total	21	14	35	

Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldığında CDX2 pozitif/negatif durumu ile diferansiasyon durumu incelendiğinde kemoterapi öyküsü olmayan 28 hastanın 3'ünün CDX2 pozitif, 25 hastanın CDX2 negatif olduğu izlenmiştir. CDX2 negatif 25 hastanın 6'sının iyi differansiye, 6'sının orta differansiye, 13'ünün kötü differansiye olduğu izlenmiştir. CDX2 pozitif 3 hastanın 2 hastanın iyi differansiye, 1 hastanın kötü differansiye olduğu izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. ( $p=0,27$   $p>0,05$ )

Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldığında CDX2 pozitif/negatif durumu ile diferansiasyon durumu incelendiğinde kemoterapi öyküsü olan 35 hastanın 14'ünün CDX2 pozitif, 21 hastanın CDX2 negatif olduğu izlenmiştir. CDX2 negatif 21 hastanın 5'inin iyi differansiye, 8'inin orta differansiye, 8'inin kötü differansiye olduğu izlenmiştir. CDX2 pozitif 14 hastanın 8'inin iyi differansiye, 3 hastanın orta differansiye, 3 hastanın kötü differansiye olduğu izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,13$   $p>0,05$ ).

**Tablo 11.** Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta CDX2 ile hepatolitiazis ilişkisi

Kemoterapi Öyküsü		CDX2		Total	P değeri
		Boyanmamış	Boyanmış		
Yok	Hepatolitiazis yok	14	1	15	0,583
	Hepatolitiazis var	11	2	13	
	Total	25	3	28	
Var	Hepatolitiazis yok	15	6	21	0,09
	Hepatolitiazis var	6	8	14	
	Total	21	14	35	

Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldığında CDX2 pozitif/negatif durumu ile hepatolitiazis durumu incelendiğinde kemoterapi öyküsü olmayan 28 hastanın 3'ünün CDX2 pozitif, 25 hastanın CDX2 negatif olduğu izlenmiştir. CDX2 pozitif 3 hastanın 2'sinde hepatolitiazis olduğu, 1 hastada olmadığı izlenmiştir. CDX2 negatif 25 hastanın 11'inde hepatolitiazis olduğu, 14 hastada hepatolitiazis olmadığı izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,583$   $p>0,05$ ).

Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldığında CDX2 pozitif/negatif durumu ile hepatolitiazis durumu incelendiğinde kemoterapi öyküsü olan 35 hastanın 14'ünün CDX2 pozitif, 21 hastanın CDX2 negatif olduğu izlenmiştir. CDX2 pozitif 14 hastanın 8'inde hepatolitiazis olduğu, 6 hastada hepatolitiazis olmadığı izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,09$   $p>0,05$ ).

**Tablo 12.** Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta CDX2 ile bilirubin düzeyi ilişkisi

Kemoterapi Öyküsü		CDX2		Total	P değeri
		Boyanmamış	Boyanmış		
Yok	Bilirubin normal	12	3	15	0,22
	Bilirubin yüksek	13	0	13	
	Total	25	3	28	
Var	Bilirubin normal	21	14	35	
	Bilirubin yüksek	0	0	0	
	Total	21	14	35	

Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldığında CDX2 pozitif/negatif durumu ile bilirubin durumu incelendiğinde kemoterapi öyküsü olmayan 28 hastanın 3'ünün CDX2 pozitif, 25 hastanın CDX2 negatif olduğu izlenmiştir. CDX2 pozitif 3 hastanın da bilirubin düzeyinin normal olduğu izlenmiştir. CDX2 negatif 25 hastanın 12'sinde bilirubin düzeyinin normal olduğu, 13 hastada bilirubin düzeyinin yüksek olduğu izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,22$   $p>0,05$ ).

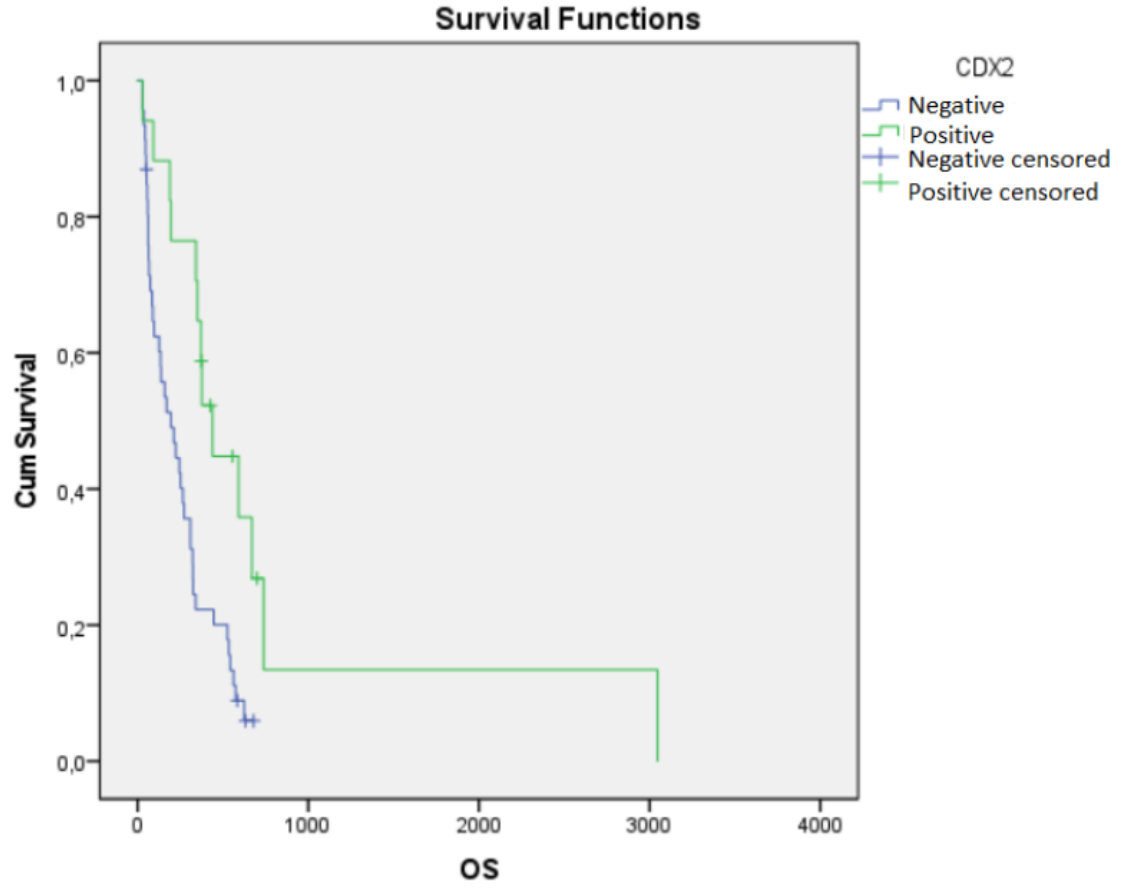
Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldığında CDX2 pozitif/negatif durumu ile bilirubin durumu incelendiğinde kemoterapi öyküsü olan 35 hastanın 14'ünün CDX2 pozitif, 21 hastanın CDX2 negatif olduğu izlenmiştir. CDX2 pozitif 14 hastanın da bilirubin düzeyinin normal olduğu izlenmiştir. CDX2 negatif 21 hastanın da bilirubin düzeyinin normal olduğu izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

#### 4.1.Sağkalım Analizi

**Tablo 13.** CDX2 ile sağkalım ilişkisi

CDX2 durumu	Kişi sayısı	Exitus sayısı	Exitus olmayan	
			Kişi sayısı	Yüzdesi
Negatif	46	42	4	%8,7
Pozitif	17	13	4	%23,5
Total	63	55	8	%12,7

Toplamda 63 hastanın 55'inin exitus olduğu, 8'inin yani %12,7'sinin ise exitus olmadığı izlendi. CDX2 pozitif 17 hastanın 13'ünün exitus olduğu, 4'ünün yani %23,5'inin ise exitus olmadığı izlendi. CDX2 negatif 46 hastanın 42'sinin exitus olduğu, 4'ünün yani %8,7'sinin ise exitus olmadığı izlendi.



**Şekil 11.** CDX2 pozitif ve negatif olanlarda OS-Survey ilişkisi

Şekil 11'de görüldüğü üzere çalışmanın 3048. gün sonlandırıldığı ve zamana karşı yaşam olasılıklarının azaldığı izlenmiştir.

**Tablo 14.** Hayatta kalma eğrilerinin ve Hazard oranlarının 95% Güven aralığında karşılaştırılması

CDX2	Median	P değeri
	Tahmini Gün (%95 Güven aralığı ile)	
Negatif	HR:197,000±57,480 gün (%95 CI 84,339-309,661)	<b>0,003</b>
Pozitif	HR:439,000±60,214 gün (%95 CI 320,981-557,019)	
Total	HR:266,000±55,470 gün (%95 CI 157,27374,722)	

CDX2 durumuna göre iki sağ-kalim eğrisi arasındaki karşılaştırma için Kaplan-Meier analizinin sonucu görüldüğü üzere toplamda median sağkalım süresi 266±55,470 gün (%95 CI:157,278-374,722) bulunmuştur. CDX2 pozitif olan hastalarda median sağkalım süresi 439±57,480 gün (%95 CI:84,339-309,661), negatif olanlarda bu süre daha kısa ve 197±57,480 gün bulunmuştur. (%95 CI:320,981-557,091) . Bu durumda p değeri 0,003'dür. Buna göre sonuç istatistiksel olarak CDX2 değişkeninin toplam sağkalım süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür (p<0,05).

**Tablo 15.** CDX2 multivariate analiz (COX regresyon)

Değişkenler	P Değeri
Kemoterapi Öyküsü	HR:0,015 (%95 CI 1.181-4.650)
CDX2	HR:0,114 (%95 CI 0,867-3,776)
ECOG	HR:0,243 (%95 CI 0,238-1,439)
Bilirubin	HR:0,775 (%95 CI 0,377-2,070)

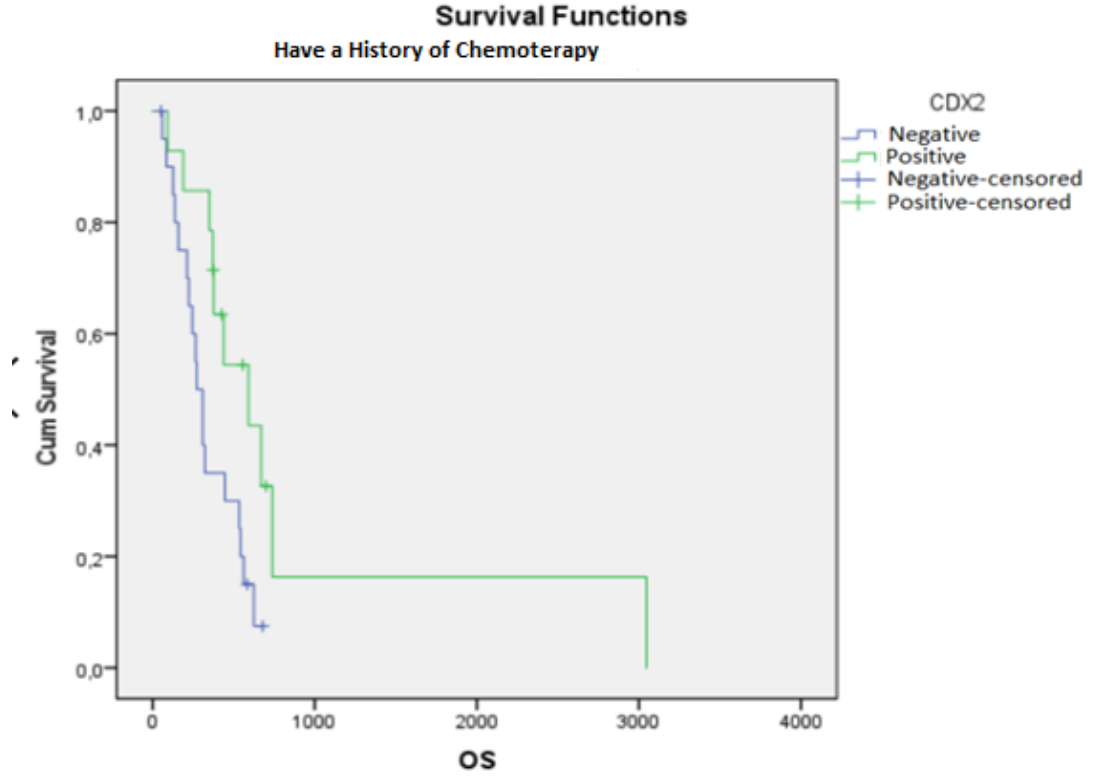
Multivariate analiz yapıldığında kemoterapi alıp-almama durumu ile CDX2 arasındaki anlamlı sağkalım ilişkisi kaybolmaktadır. (p=0,114 p>0,05)

**Tablo 16.** Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta CDX2 ile sağkalım ilişkisi

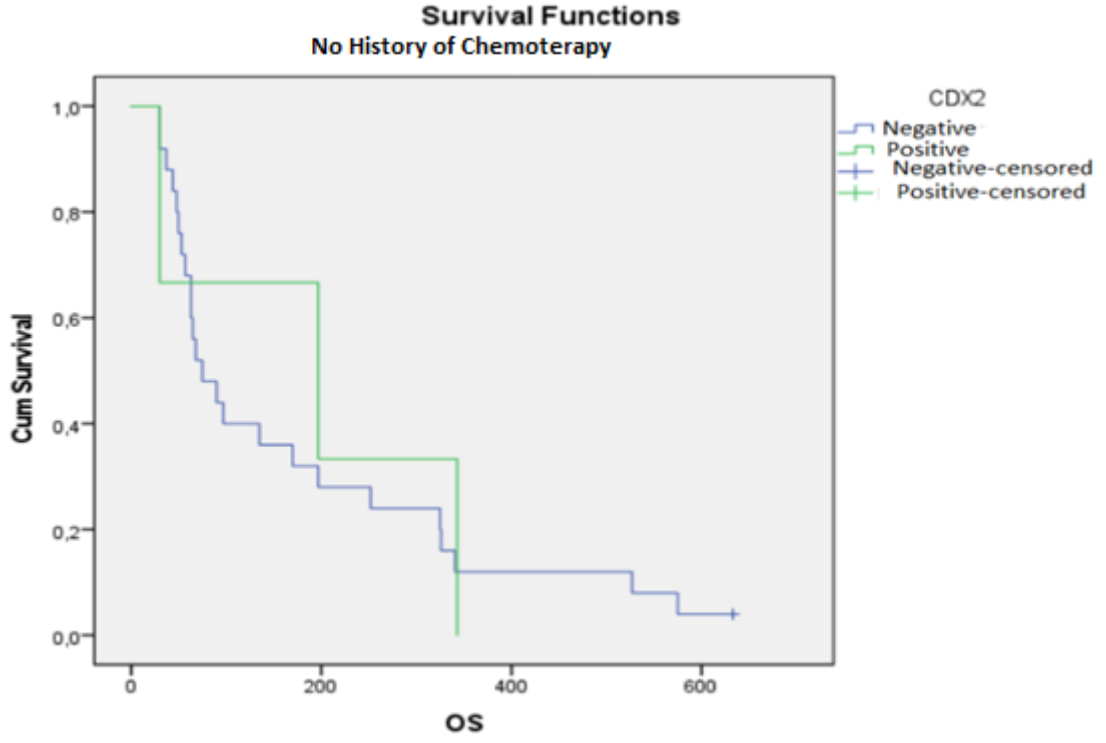
Kemoterapi Öyküsü	CDX2 durumu	Kişi sayısı	Exitus sayısı	Exitus olmayan	
				Kişi sayısı	Yüzdesi
Var	Negatif	21	18	3	%14,3
	Pozitif	14	10	4	%28,6
	Total	35	28	7	%20
Yok	Negatif	25	24	1	%4
	Pozitif	3	3	0	%0
	Total	28	27	1	%3,6

Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldığında kemoterapi öyküsü olan toplamda 35 hastanın 28'inin exitus olduğu, 7'sinin yani %20'sinin ise exitus olmadığı izlendi. Bunlardan CDX2 pozitif 14 hastanın 10'unun exitus olduğu, 4'ünün yani %28'inin ise exitus olmadığı izlendi. Kemoterapi öyküsü olan gruptan CDX2 negatif 21 hastanın 18'inin exitus olduğu, 3'ünün yani %14.3'ünün ise exitus olmadığı izlendi.

Kemoterapi öyküsü olmayan toplamda 28 hastanın 27'sinin exitus olduğu, 1'inin yani %2,6'sinin ise exitus olmadığı izlendi. Bunlardan CDX2 pozitif 3 hastanın 3'ünün de exitus olduğu yani %0 hastanın exitus olmadığı izlendi. Kemoterapi öyküsü olmayan gruptan CDX2 negatif 25 hastanın 24'ünün exitus olduğu, 1'inin yani %4'ünün exitus olmadığı izlendi.



**Şekil 12.** Kemoterapi alma öyküsü bulunan grupta CDX2 pozitif ve negatif olanlarda OS-Survey ilişkisi



**Şekil 13.** Kemoterapi alma öyküsü bulunmayan grupta CDX2 pozitif ve negatif olanlarda OS-Survey ilişkisi

**Tablo 17.** Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta hayatta kalma eğrilerinin ve Hazard oranlarının 95% Güven aralığında karşılaştırılması

Kemoterapi Öyküsü	CDX2	Median	P Değeri
		Tahmini Gün (%95 Güven aralığı ile)	
Yok	Negatif	HR:75,000±20,817 gün (%95 CI 34,199±115,801)	0.823
	Pozitif	HR:197,00±136,355 gün (%95 CI 0,000±464,256)	
	Total	HR:75,000±21,166 gün (%95 CI 33,515±116,485)	
Var	Negatif	HR:273,000±32,796 gün (%95 CI 208,720±337,280)	<b>0.023</b>
	Pozitif	HR:593,000±160,696 gün (%95 CI 278,035±907,965)	
	Total	HR:372,000±80,506 gün (%95 CI 214,209±529,791)	

\*Tahmin, eğer hayattaysa en büyük hayatta kalma süresi ile sınırlıdır.

Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldıktan sonra kemoterapi öyküsü olan grupta toplamda median sağkalım süresi 372,000±80,506 gün (%95 CI:214,209-529,791) bulunmuştur. Kemoterapi öyküsü olan grupta CDX2 pozitif olan hastalarda median sağkalım süresi 593,000±160,696 gün (%95 CI:278,035-907,965), negatif olanlarda bu süre daha kısa ve 273,000±32,796 gün bulunmuştur (%95 CI:208,720-337,280). Bu durumda p değeri 0,023'tür. Buna göre istatistiksel olarak CDX2 değişkeninin kemoterapi öyküsü olan grupta toplam sağkalım süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür (p<0,05).

Kemoterapi öyküsü olmayan grupta toplamda median sağkalım süresi 75,000±21,166 gün (%95 CI:33,515-116,485) bulunmuştur. Kemoterapi öyküsü olmayan grupta CDX2 pozitif olan hastalarda median sağkalım süresi 197,000±136,355 gün (%95 CI:0,000-464,256), negatif olanlarda bu süre daha kısa ve 75,000±20,817 gün bulunmuştur (%95 CI:34,199-115,801). Bu durumda p değeri 0,823'tür. Buna göre istatistiksel olarak CDX2 değişkeninin kemoterapi

öyküsü olmayan grupta toplam sağkalım süresi üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ).

## 5.TARTIŞMA

Kolanjiokarsinom epitel hücre kökenli invaziv bir malignitedir. Stem cell hastalığıdır. En çok görüldüğü yaş 65'tir. Erkek cinsiyette görülme olasılığı daha fazladır. İntrahepatik tipi gittikçe insidansı artmaktadır. Prevalansı 0,5-1,2/100.000 kişidir. 5 yıllık survey ortalama %5-10'dur. Postoperatif 5 yıllık survey ise %25-30 civarındır. Metastatik olgularda kemoterapi tedavisine rağmen ortalama yaşam süresi 8-12 ay sürmektedir. Doğu Asya ülkelerinde, Japonya'da, Şili'de, Hindistan'da diğer ülkelere kıyasla daha sık görülmektedir. Ancak insidansı artmaktadır. Total hepatobilyer malignitelerin %20 kadarını oluşturur. ICC ise tüm hepatobilyer maligniterin %10 kadarını oluşturur. 2. sırada HCC gelmektedir.

İntrahepatik ve ekstrahepatik tümörlerin sınıflamasındaki büyüme özelliğine göre kolanjiokarsinomlar 3 sınıfta incelenir. Bunlar; intraduktal, periduktal infiltratif, kitle oluşturan tip kolanjiokarsinom şeklindedir. İntraduktal tipte daha iyi bir prognoz olduğu düşünülmektedir. Bu durum net olarak aydınlatılamamıştır.

Kolanjiokarsinomların %70-80'i perihiler, %20-30 distal ve %5-10 intrahepatik tümör şeklindedir. Her birinin ayrı özellikleri ve farklı tedavi modülleride mevcuttur<sup>7,8</sup>

Etyolojide karaciğer filariazis, PSK ve hepatolitiazis gibi çeşitli risk faktörleri bulunmuştur. Geç tanı alınması ve tedaviden yeterli alınamaması nedeni ile üzerinde çalışılmaktadır.

Uzun süreli sağkalımı etkileyen faktörler; tümör boyutu-yerleşimi, hastalık evresi, lenf nodu metastazı olması, CA19-9 düzeyi, kemoterapi-radyoterapi alıp almadığı, negatif cerrahi sınır olup-olmadığı, ERCP/konulan stent tipi, moleküler özellikleri ve hasta performans durumu şeklinde sıralanabilir<sup>14-26</sup>. Aynı zamanda lokorejyonel neoadjuvan ve palyasyon tedavilerinin de anlamlı sağkalım farkı yarattığı gözlenmiştir<sup>27,28</sup>.

C-erb B2, K-ras, c-neu, met ve c-myc gibi onkogenler ve p53 gibi tümör supresör geni mutasyon ve anomalilerinin kolanjiokanserde de sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Kolanjiokanser p53, bcl-2, p16 ve SMAD4 gibi tümör supresör gen inaktivasyonu ile ilişkilidir.

Kolanjiokarsinom tanılı hastalarda evrelemede PET-BT, MRG, BT kullanılmaktadır. Hastalık kliniği tümör yerleşim yeri ile ilişkilidir. Ekstrahepatik grup genelde sarılık, kilo kaybı, koyu renk idrar ve açık renk gaita ile başvurmaktadır. Genelde %90 hasta sarılık ile başvurmaktadır. Karaciğer fonksiyon testleri genelde yüksektir. Hepatomegali eşlik edebilir. Kaşıntı izlenebilir. Sağ ve sol hepatic kanal tutulumunda obstrüksiyon olmayacağından sadece kaşıntı ile prezente olabilir. Safra yolu için ERCP /PTK, MRCP, CT kolanjiografi kullanılmaktadır.

CDX2 transkripsiyon faktörüdür. Hücre gelişiminde rol oynayan mekanizma ve genlerin transkripsiyonunu sağlamaktadır. İnce barsak, kolon hücreleri tarafından üretilir. Barsak epitel hücre ve pankreas hücre nükleusunda bulunmaktadır. Rejenerasyon ve ölüm düzenlenmesinde görev alır. Aşırı ekspresyonunun hücresel farklılaşmaya neden olduğu gösterilmiştir. Tümör supresör olarak görev alır<sup>181,182</sup>. Barsak metaplazisi gösteren hücrelerde de oldukça yüksek oranda mevcuttur. Aşırı ekspresyonunun hücresel farklılaşma sağladığı kanıtlanmıştır. CDX2 pozitif farelerde kolonda polip saptanmıştır. Kolon ve ince barsak tümörlerde oldukça fazla üretilmektedir. İnce barsak ve kolon nöroendokrin tümörlerde de yüksek saptanmıştır. Nükleer reaktivite baz alınarak incelenmektedir.

Özefagus, mide, safra kesesi, kolanjiokanser gibi kanserlerde de görülür. İntestinal metaplazi ve Barret özefagus ile de ilişkilendirilmiştir. Bu hücrelerin barsak benzeri şekilde geliştiğini göstermektedir. CDX2'nin yıkılması ile, in vitro hücre proliferasyonunu uyardığı ve in vivo tümöral oluşum hızlandırdığı görülmüştür. G0/G1-S döngüsü indüklenmektedir. Aşırı ekspresyonunda hücre proliferasyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir. Nükleer reaktivite baz alınarak incelenmektedir. Anormal ekspresyonu hepatolitiazis ile ilişkili müsinöz ICC ve intraduktal papiller biliyer neoplazide MUC2'nin aşırı ekspresyonu ile de ilişkili bulunmuştur.

Literatürde kolon kanserlerinde iyi differansiye olanlarda yüksek CDX2 ekspresyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. CDX2 kaybı kolon ve rektum maligniteleri ile ilişkilendirilmiştir<sup>184</sup>. Bir tümör supresör rolü olduğu görülmüştür<sup>181,182</sup>.

HCC tanılı hastalarda Christopher ve ekibi tarafından yapılan çalışmada CDX2 ile boyanma izlenmemiş. Ancak kolon malignitelerinde ise tama yakın boyanma izlenmiş. Kolanjiokanser tanılı hastalarda ise %52 kadarında boyanma yüzdesi görülmüş<sup>185</sup>.

Alexandre Shariley ve ekibi tarafından da kolon kanserleri açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>186</sup>. Ancak kolanjiokanser ve HCC hastalarında anlamlı pozitiflik bulunamamıştır. D.Qualtrough ve ekibi ise yine iyi differansiye kolon malignitelerinde CDX2 pozitifliği oranının yüksek olduğunu göstermiştir<sup>187</sup>.

Baba Yashifumi ve ekibi ise kolorektal malignensilerde CDX2 kaybı ile aile öyküsü mevcut hastalarda kötü prognoz ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>188</sup>.

CDX2 ile mide kanseri proliferasyonu arasındaki ilişki Yunhui Yu ve ekibi tarafından gösterilmiştir<sup>189</sup>. Aynı zamanda WNT sinyal yolağı baskıladığı ve kolon kanser hücrelerinin çoğalmasını engellediğini bildirmiştir.

A. Jinewath ve ekibi tarafından yapılan çalışmada CDX2 ile intestinal fenotip, mide ve safra kesesi maligniteleri ile arasında ilişki incelenmiştir. Kolanjiokanser vakalarının yüzde %49,2'sinde CDX2 pozitif ekspresyon izlenmiş. Papiller tip için ise en yüksek orana sahip olduğu izlenmiş<sup>190</sup>. Papiller tip ile intestinal fenotip arasında ilişki olduğuna ve diğer tipler ile ayırıcı tanıda kullanılabileceğini göstermiş. CDX2 ekspresyonunun, safra yolu tümörlerinde tümör boyut ve lenf nodu metastazı ile negatif ilişkili olduğunu bildirmiş ve artmış CDX2 ekspresyonu, daha iyi bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Zhu ve ekibi tarafından CDX2'nin CDH-1745 uyararak HCC geliştiğini ve mide kanserlerinde proliferasyon markeri ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Ancak literatürde CDX2 ile kolanjiokanserdeki prognostik önemi açısından pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Haowen Tang ve ekibi

tarafından CDX2 ile metastatik olmayan ve erken evre ICC vakalarında çalışma yapılmıştır. 93 hastanın (%29.03) 27'sinde CDX2 ile pozitif boyanma kaydedilmiş. Hepatolitiiazis ve CDX2 arasında pozitif ilişki göstermiştir. Medyan hayatta kalma süresi ile CDX2 arasında anlamlı pozitif ilişki göstermiştir. Lenfatik invazyonu olmayan hastalarda ve iyi differansiye hastalarda anlamlı oranda CDX2 pozitifliği göstermiştir.

Keith E. Stuart tarafından yapılan çalışmada kemoterapinin anlamlı sağkalım avantajı sağladığı ve iyi performanslı normal bilirubin düzeyine sahip hastalarda gemitabin-sisplatin ve immunoterapi önermektedir. Gemitabin ve sisplatin kombinasyonunun sadece gemitabine göre sağkalım avantajı sağladığını savunmuştur. Stent takılmasına rağmen bilirubin yüksekliği olan hastalarda FOLFOX/Capox protokolünü, iyi performanslı ve hiperbilirubinemi olan hastalar için ise LV modüle edilmiş FU veya floropirimidin ve oksaliplatin tercih edilmesi gerektiğini savunmuştur.

Mevcut çalışmamızda kombine HCC tanısı alan hastalar surveyi etkileyeceğinden dolayı çalışmaya alınmadı. Patoloji preparatları CDX2 proteini ile immünohistokimyasal olarak boyandı. CDX2 ile boyanma %26.9 olarak bulundu. Mevcut oran literatür ile uyumlu bulunmuştur. Toplam hastaların tanı yaşı minimum 35 iken maksimum 85'dir. Ortalama yaşları ve sapması  $65.41 \pm 10.26$  idi. Hastaların %42,9'u erkek, %57,1'i kadın idi. Hastaların %87,3'ü exitus iken, %12,7'si hayatta kalmış idi. Hastaların ECOG durumu incelendiğinde %88,9 hasta ECOG 0-1 saptanmış iken, %11,1'inde ECOG 2 saptanmıştır. Hastaların hepatolitiiazis durumu incelendiğinde %57.1'inde hepatolitiiazis yok, %42,9'unda hepatolitiiazis var idi. Bilirubin dağılımı %79,3'inde normal, %20,7'sinde ise normal idi. Hastaların kemoterapi durumu dağılımında kemoterapi öyküsü olmayan %44.4, kemoterapi öyküsü olan grup %55,6 idi. Hastaların kemoterapi türü dağılımında; %86'sında sisplatin ve gemitabin, %8'i sadece gemitabin, %3'ü oksaliplatin ve kapesitabin, %3'ü gemitabin ve oksaliplatin tedavisi verilmiş idi. Hastaların diferansiyasyon dağılımında %33,3'ü iyi differansiye, %27'si orta differansiye ve %39,7'si ise kötü differansiye idi.

CDX2 pozitif olan hastalarda ortalama yaş  $64.34 \pm 10.18$  iken, negatif olan

hastalarda ise ortalama  $66,75 \pm 10,39$  idi. Literatür ile uyumlu bulunmuştur. CDX2 pozitif olan hastaların %53'ü kadın %47'si erkek idi. CDX2 negatif olanların %58,7'si kadın %41,3'ü erkek idi.

CDX2 pozitif olan hastaların %76.5'inde exitus durumu izlenirken %23.7'sinde exitus durumu izlenmedi. CDX2 negatif olan hastaların %91,3'ünde exitus durumu izlenirken %8.7'sinde exitus durumu izlenmedi.

Toplamda median sağkalım süresi  $266 \pm 55,470$  gün bulunmuştur. CDX2 pozitif olan hastalarda median sağkalım süresi  $439 \pm 57,480$  gün, negatif olanlarda bu süre daha kısa ve  $197 \pm 57,480$  gün bulunmuştur. Buna göre sonuç istatistiksel olarak CDX2 değişkeninin toplam sağkalım süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür ( $p=0,003$ ).

CDX2 pozitif/negatif durumu ile kemoterapi durumu arasında anlamlı bir ilişki var idi ( $p=0,009$   $p>0,05$ ). CDX2 pozitif hastalarda kemoterapi alma oranı istatistiksel olarak anlamlı fazladır.

CDX2 pozitif/negatif durumu ile bilirubin durumu arasında anlamlı ilişki var idi ( $p=0,014$   $p<0,05$ ). CDX2 pozitif hastalarda bilirubin normal olma oranı istatistiksel olarak anlamlı fazladır.

CDX2 pozitif/negatif durumu ile diferansiasyon durumu arasında anlamlı bir ilişki var idi ( $p=0,33$   $p>0,05$ ). İyi differansiye olanların %47'si CDX2 pozitif ve %52.4'ü CDX2 negatif idi. Orta differansiye olanların %17.7'si CDX2 pozitif ve %82.3'ü CDX2 negatif idi. Kötü differansiye olanların %16 sı CDX2 pozitif ve %84'ü CDX2 negatif idi. CDX2 pozitifliği iyi diferansiasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Hepatolitiiazis olmayanların %19.4'ünde CDX2 pozitif ve %80.6'sında CDX2 negatif iken hepatolitiiazis olanların ise %37'si CDX2 pozitif ve %63'ü CDX2 negatif idi. ( $p=0,12$   $p>0,05$ ).

CDX2 pozitif hastalar endoskopi-kolonoskopi açısından da incelendi. 1 hastada intestinal metaplazi, 1 hastada divertikül, 2 hastada alkalen reflü ve 2 hastada gastrit saptandı. Ancak endoskopi-kolonoskopi açısından yeterli veriye ulaşılamadı.

Multivariate analiz yapıldığında kemoterapi alıp-almama durumu ile CDX2 arasındaki anlamlı sağkalım ilişkisi kaybolmaktadır. ( $p=0,114$   $p>0,05$ )

Hastalar kemoterapi alıp-almadığına göre ayrıldıktan sonra kemoterapi öyküsü olan grupta toplam median sağkalım süresi  $372,000\pm 80,506$  gün bulunmuştur. Kemoterapi öyküsü olan grupta CDX2 pozitif olan hastalarda median sağkalım süresi  $593,000\pm 160,696$  gün, negatif olanlarda bu süre daha kısa ve  $273,000\pm 32,796$  gün bulunmuştur. Bu durumda p değeri  $0,023$ 'tür. Buna göre istatistiksel olarak CDX2 değişkeninin kemoterapi öyküsü olan grupta toplam sağkalım süresi üzerinde önemli bir etkisi olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ).

Kemoterapi öyküsü olmayan grupta toplam median sağkalım süresi  $75,000\pm 21,166$  gün bulunmuştur. Kemoterapi öyküsü olmayan grupta CDX2 pozitif olan hastalarda median sağkalım süresi  $197,000\pm 136,355$  gün, negatif olanlarda bu süre daha kısa ve  $75,000\pm 20,817$  gün bulunmuştur. Bu durumda p değeri  $0,823$ 'tür. Buna göre istatistiksel olarak CDX2 değişkeninin kemoterapi öyküsü olmayan grupta toplam sağkalım süresi üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür ( $p<0,05$ ). Ancak yine bu durumun hasta sayısı az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kolanjiokanser hepatobilyer sistemin epitel hücre kökenli malignitesidir. Prevalansı 0,5-1,2/100.000 kişidir. 5 yıllık survey ortalama %5-10'dur. Ülkemizde sık görülen kanser grubunda değildir.

CDX2 hücre gelişiminde rol oynayan mekanizma ve genlerin transkripsiyonunu sağlamaktadır. İnce barsak, kolon hücreleri tarafından üretilir. Özefagus, mide, safra kesesi kanserlerinde görülmektedir. İntestinal metaplazi ve barret özefagus ile de ilişkilendirilmiştir. CDX2 pozitif olması özellikle kolon malignitelerinde iyi differansiasyon ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji AD da kayıtlı ve Tıbbi Patoloji AD de karaciğer kolanjiokarsinom tanısı alan hastalar yeniden değerlendirilmiştir. Kombine HCC tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. CDX2 ile kolanjiyelüler kanser tanılı hastalar prognoz için değerlendirilmiştir.

Patoloji preparatları CDX2 proteini ile immünohistokimyasal olarak boyandı. CDX2 ile boyanma %26.9 olarak bulundu. Mevcut oran literatür ile uyumlu bulunmuştur. Toplam hastaların tanı yaşı minimum 35 iken maksimum 85'dir. Ortalama yaşları ve sapması  $65.41 \pm 10,26$  idi. Hastaların %42,9'u erkek, %57,1'i kadın idi. Hastaların %87,3'ü exitus iken, %12,7'si hayatta kalmış idi.

CDX2 pozitif hastalarda yüksek oranda kemoterapi ve normal bilirubin öyküsü görüldü. CDX2 pozitif olan grupta anlamlı sağkalım avantajı izlendiği görülmüştür. İyi differansiasyon ile CDX2 arasında pozitif korelasyon kaydedilmiştir. Univariate analizde ise kemoterapi alan grupta CDX2 pozitifliği ile sağkalım üzerine anlamlı fark kaydedilmiştir.

Haowen Tang ve ekibi tarafından yapılan çalışmada lokal evre hastalarda CDX2 pozitifliğinin median sağkalım üzerine etkisi incelenmiştir. CDX2 pozitiflerde 40 ay, CDX2 negatiflerde 13 ay olduğu görüldü. Mevcut çalışmamıza göre sürelerin kısa olmasının nedeni yıllar içerisinde artan sağkalım oranlarına bağlanabilir.

Keith E. Stuart tarafından yapılan çalışmada kemoterapinin anlamlı

sağkalım avantajı sağladığını göstermiştir. Andre ve ekibi ile yapılan çalışmalarda bu kombinasyonu alan iyi ECOG statüsüne sahip, bilirubin düzeyi 2.5 mg/dl altı ve daha önce kemoterapi almamış hastalarda sağkalım oran 15 ay saptanmışken, bu kriterleri sağlamayan hastalarda 7.6 ay olarak bulunmuş. Gemsitabin, kapesitabin ve 5-FU kombinasyon ile de benzer çalışma sonuçları elde edilmiş. Yapılan çalışmalar genellikle gemsitabin ve sisplatin ile en etkin yanıt oluşturduğunu göstermiştir.

CDX2 pozitif 17 hastanın 14'ünün ECOG düzeyi ve bilirubin düzeyinin kemoterapi tedavisi için uygun olması ve kemoterapi öyküsünün olması girişimsel işlem ile bilirubin düzeyinde yanıt alındığını düşündürmektedir. Bu durum CDX2'nin en iyi prognozlu alt tip olan intraduktal papiller tip ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. A. Jinewath ve ekibi tarafından da CDX2 en sık papiller tip ile ilişkilendirilmiş. Diğer tipler ile ayırımında kullanılabileceğini savunmuştur. Ancak bu durumun detaylı açıklanabilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatür incelendiğinde CDX2 ile mide, kolon ve özefagus maligniteleri arasındaki ilişki daha çok çalışılmış olmasına karşın metastatik-ileri evre ICC tanılı hastalarda ilk kez yapılmasından dolayı önem teşkil etmektedir. Literatürde çok az sayıda yapılmış bu çalışma kısıtlı hasta sayısı ve bütçe ile yapılmıştır. Elde edilen veriler ile CDX2 ekspresyonunun kolanjiyelüler kanserde ve özellikle kemoterapi öyküsü olan grupta sağkalım açısından anlamlı fark yarattığı saptanmıştır. CDX2 pozitifliği iyi differansiasyon ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut çalışma, CDX2'nin ICC'deki prognostik değeri için önemli bir argüman ortaya koymaya yardımcı olmuştur. CDX2'nin ilerleyen dönemlerde prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Kemoterapi öyküsü olan grupta CDX2 pozitifliği ile anlamlı sağkalım faydası elde edilmiştir. CDX2 kolanjiyelüler kanserde iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Prognostik faktör olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Kemoterapi öyküsü olan hastalarda anlamlı sağkalım farkı yarattığı düşünüldüğünde CDX2 pozitifliğinin prediktif olarak da anlam ifade edebileceği de düşünülmektedir.

Çalışmanın eksik yönleri çalışmanın tek merkezli oluşu, hastaların retrospektif değerlendiriliyor oluşu, kısıtlı bütçe olması ve bazı hastaların retrospektif verilerine ulaşımında zorluk yaşanması olarak sıralanabilir.

CDX2 ile kolanjioselüler kanser arasındaki ilişkinin çok merkezli prospektif bir çalışmaya ihtiyacı mevcuttur.

## 7.KAYNAKÇA

1. de Groen PC, Gores GJ, La Russo NF, et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368-78.
2. J. Michael Millis and Ronald K. Tompkins: Malign Liver Tumors, in the Liver. *Current Surgical Therapy, Fifth Edition*, Mosby, St Louis, 1995.
3. Tang H, Lu W, Li B, Meng X, Dong J. Influence of surgical margins on overall survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95:e4621.
4. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Matsuda Y, et al. Prognostic significance of NQO1 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011; 4:363370.
5. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1498-501.
6. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29: 540–7.
7. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, et al; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma:un update. *Gut* 2012; 61:1657-69.
8. Andersen JB, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:266-72.
9. Sirica AE. Notching up on the cellular origins of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2013; 57:1668-71.
10. De Minicis S, Kisselva T, Francis H, et al. Liver carcinogenesis: rodent models of hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45:450-9.
11. Wistuba I I, Gazdar AF. Galbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nature Rev Cancer* 2004; 4: 695
12. Bartlett DL, Fong Y Gallbladder cancer. In *Hepatobiliary cancer*, In: LH Blumgart, Y. Fong, WR Jarnagin; London B. C. Decker Inc Hamilton (eds), 2001. pp: 211-224.
13. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: An international multiinstitutional analysis of prognostic

factors and lymph node assessment. J Clin Oncol. 2011; 29:3140-3145.

14. Wistuba I I, Gazdar AF. Gallbladder cancer :lessons from a rare tumour. Nature Rev Cancer 2004; 4: 695

15. Tompkins RK, Thomas D,Wile A. Prognostic fastors in bile duct carcinoma . Analysis of 96 cases. Ann Surg 194:447,1981

16. Sabiston. Textbook of Surgery. 17 th ed. Nobel Tıp Kitapevleri 2010 cilt 2 1631-1639

17. 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

18. Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. Curr Prob Surg 1995;32:1–90.

19. 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

20. Song GW, Lee SG, Lee YJ, Park KM, Hwang S,Kim KH, Ahn CS, Moon DB, Ha TY, Jung DH. Analysis pf survival and factors affecting the survival after surgical resection of perpheral cholangiocarcinoma:318 cases in single insitute. Korean J Hepatol.2007 jun ;13(2):208-21

21. Kaassis M, Boyer J, Dumas R, Ponchon T, et al. Plastic or metal stent for malignant sticture of the common bile duct?Results of a Randomized prospective study. Gasrointest Endosc.2003 Feb. 57(2):178-82

22. Florentina Mihalache, Marcel Tantau, Bridusa Diaconu, Monica Acalovshci. Survival and Quality of Life of Cholangiocarcinoma Patients: a Prospective Study over a 4 Year Period. J Gastrintestin Liver Dis 2010: 19(3): 285-290

23. Andreas Weber, Sonja Landrock, Jochen Schneider, et al. Long-term outcome and prognostic factors of patients with hilar cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol.2007: 13(9), 1422

24. Olivier Baton, Daniel Azoulay, Delvart V Rene Adam, Denis Castaing. Major hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma type 3 and 4: prognostic factors and longterm outcomes. J Am Coll Surg 2007:204: 250-60  
104

25. Gülseren Seven, Sevim Karayalçın. Kolanjiokarsinomlar. Güncel

gastroenteroloji: 2009 mart 13 (1): 56-64

26. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study - The UK ABC-01 Study. *Br J Cancer*. 2009;101(4):621–627. doi: 10.1038/sj. *Bjc*.6605211

27. Kim JH, Won HJ, Shin YM, Kim KA, Kim PN. Radiofrequency ablation for the treatment of primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2011; 196:W205-209.

28. Higaki T, Aramaki O, Moriguchi M, Nakayama H, Midorikawa Y, Takayama T. Arterial infusion of cisplatin plus S-1 against unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Biosci Trends*. 2018; 12:73-78.

29. Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3.

30. Yamashita S, Arita J, Sasaki T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma with intrahepatic biliary lithiasis arising 47 years after the excision of a congenital biliary dilatation: Report of a case. *Biosci Trends*. 2012; 6:98-102

31. Silberg DG, Swain GP, Suh ER, Traber PG. Cdx1 and cdx2 expression during intestinal development. *Gastroenterology*. 2000; 119:961-971.

32. Suh E, Chen L, Taylor J, Traber PG. A homeodomain protein related to caudal regulates intestine-specific gene transcription. *Mol Cell Biol*. 1994; 14:7340-7351.

33. Eda A, Osawa H, Satoh K, et al. Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa. *J Gastroenterol*. 2003; 38:14-22.

34. Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach. *Cancer Lett*. 2002; 176:47-55.

35. Vallbohmer D, DeMeester SR, Peters JH, et al. Cdx2 expression in squamous and metaplastic columnar epithelia of the esophagus. *Dis Esophagus*. 2006; 19:260-266.

36. Ishikawa A, Sasaki M, Ohira S, et al. Aberrant expression of

CDX2 is closely related to the intestinal metaplasia and MUC2 expression in intraductal papillary neoplasm of the liver in hepatolithiasis. *Lab Invest.* 2004; 84:629-638.

37. Fan Z, Li J, Dong B, Huang X. Expression of Cdx2 and hepatocyte antigen in gastric carcinoma: Correlation with histologic type and implications for prognosis. *Clin Cancer Res.* 2005; 11:6162-6170.

38. Jinawath A, Akiyama Y, Yuasa Y, Pairojkul C. Expression of phosphorylated ERK1/2 and homeodomain protein CDX2 in cholangiocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006; 132:805-810.

39. Mallo GV, Soubeyran P, Lissitzky JC, et al. Expression of the Cdx1 and Cdx2 homeotic genes leads to reduced malignancy in colon cancer-derived cells. *J Biol Chem.* 1998; 273:14030-14036.

40. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2016; 374:211-222.

41. Smajda C, Blumgart L H. *Surgical Anatomic Exposure Of Biliary Tract, Surgery of the Liver and Biliary Tract*, 3. rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2000: 60-74.

42. Couinaud C (1981) Controlled hepatectomies and exposure of the intrahepatic bile ducts. Anatomical and technical study. C. Couinaud, Paris

43. 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

44. Kawarada Y, Das BC, Taoka H. Anatomy of the hepatic hilar area: the plate system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* (2000);7.580–6.

45. Mizumoto R, Kawarada Y, Suzuki H. Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct. *Surg Gynecol Obstet* (1986);162:153–162.

46. Onishi H, Kawarada Y, Das BC, et al. (2000) Surgical anatomy of the medial segment (S4) of the liver with special reference to bile ducts and vessels. *Hepatogastroenterology* 47.143–150

47. Targarona E M, Marco C, Balague C, et al. How, when and why bile duct injury occurs. *Surg Endosc*, 1998; 12: 322-326.

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

49. Benjamin I S, Gupta S. Biliary Tract Obstruction – Pathophysiology, Surgery of the Liver and Biliary Tract, 3 rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 2000: 138-150.
50. Japanese Society of Biliary Surgery. General rules for surgical and pathological studies on cancer of the biliary tract. Tokyo: Kanehara, 2003 31)
51. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. Surg Gynecol Obstet 1975; 140: 170–1783
52. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1992; 215: 31–3810
53. 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.
54. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, et al. Carcinoma of the gallbladder. Lancet Oncol 2003; 4: 167
55. 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.
56. Su CH, Tsay SH, Wu CC, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 1996; 223: 384-394103
57. Kokuryo T, Yokoyama Y, Nagino M. Recent advances in cancer stem cell research for cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19:606-13.
58. Wadsworth CA, Dixon PH, Wong JH, et al. Genetic factors in the pathogenesis of cholangiocarcinoma. Dig Dis 2011; 29:93-7.
59. Nagorney DM, McPherson GA. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Semin Oncol 1998; 15: 106-15.
60. Orth K, Beger HG. Gallbladder carcinoma and surgical treatment. Langenbeck's Arch Surg 2000; 385: 501-8.
61. Black WC. The morphogenesis of gallbladder carcinoma in progress in Surgical Pathology. Masson 1980; 4: 207.

62. Ahrendt SA, Pitt HA. Biliary tract. In: Townsend CM Jr, Editor-in-Chief. Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Section X. Abdomen, 16th edition, Philadelphia. W.B. Saunders Company 2001: 1076-111.
63. Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L. Gallstones and gallbladder carcinoma. Aust N Z J Surg 2000; 70: 667-73.
64. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. Gut 2002; 51: 9-11.
65. Gençosmanoğlu R, Tahan V, Kurtkaya Ö. Safra kesesi kanseri: etyopatogenez, tanı yöntemleri, evreleme, tedavi modaliteleri ve tedaviye güncel bakış. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 2003;17: 5769.
66. Curlev SA, Levin B, Rich TA. Liver and bile duct. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, (eds). Clinical Oncology. New York. Churchill Livingstone 1995:1305-18.
67. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 848-54.
68. Sugiyama Y, Kobori H, Hakamada K, Seito D, Sasaki M. Altered bile composition in the gallbladder and common bile duct of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. World J Surg 2000; 24: 17-21.
69. Haris HW. Biliary system. In: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, Pass HI, Thompson RW, (eds). Surgery Basic Science and Clinical Evidence. New York. Springer-Verlag 2001: 55384.
70. Scott TE, Carroll M, Cogliano FD, Smith BF, Lamorte WW. A casecontrol assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. Dig Dis Sci 1999; 44: 1619-25.
71. Thomas HC, Khan SA, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. Lancet 2005; 366: 1303-14.
72. Chalasani N, Baluyut A, Ayaaz I, Zaman A, Sood G. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A multicenter case-control study. Hepatology 2003;31: 7-11.
73. Strasberg SM, Drebin JA, Yamada T, et al. Tumors of the biliary tree cholangiocarcinoma. In Textbook of gastroenterology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 101; 2201-18.

74. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: Epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1049-55.
75. Seven G, Karayalçın S. Kolanjiokarsinomlar. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2009; 13: 56-64.
76. Wistuba I I, Gazdar AF. Gallbladder cancer :lessons from a rare tumour. *Nature Rev Cancer* 2004; 4: 695
77. Weinbren K, Mutum SS. Pathological aspects of cholangiocarcinoma. *J Pathol* 1983; 139:217-38
78. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27.
79. Henson DE, Albores Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder: Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1493-7.
80. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 848-54
81. Baillie J. Tumors of the gallbladder and bile ducts. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 14-21.
82. Ahrendt SA, Pitt HA. Biliary tract. In: Townsend CM Jr, Editor-in-Chief. *Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice. Section X. Abdomen, 16th edition, Philadelphia. W.B. Saunders Company* 2001: 1076-111
83. Lazaridis KN, Gores GJ: Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005 ;128:1655
84. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *The Oncologist* 9: 43-57, 2004.
85. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 51(suppl): vi1-vi9, 2002.
86. Strasberg SM, Drebin JA. Tumors of the biliary tree cholangiocarcinoma. *Textbook of gastroenterology. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al.(eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; chapter 101; pp:2201-2218.*
87. Pomfret EA, Pomposelli J, Jenkins RL. Surgical approaches to

diseases of the biliary system. Schiff's Diseases of the Liver. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999; chapter 26: pp 693-717.

88. Sabiston. Textbook of Surgery. Terc. ve ed. A.N. ULUSOY, K. TOPGÜL. Nobel Tıp Kitapevleri 2010 cilt 2 1631-1639

89. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996; 224: 463-73

90. Hadjis NS, Blenkarn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. *Surgery* 1990; 107: 597– 604.

91. Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, et al. Outcome after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg* 1993; 128: 871–9.

92. Ohashi K, Tsumi M, Nakajima Y, et al: Ki-ras point mutations and proliferation activity in biliary tract carcinomas. *Br J Cancer* 74: 930-5 1996.

93. Ohashi K, Tsumi M, Nakajima Y, et al. High rates of Ki-ras point mutation in both intra- and extra-hepatic cholangiocarcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 24: 305-10, 1994. 41

94. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. p53 mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver International* 25: 704-16, 2005.

95. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology* 2003; 37: 961–9.

96. Momoi H, Okabe H, Kamikawa T, et al. Comprehensive allelotyping of human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2648-55.

97. Yiğitbaşı R. Safra kesesi kanserleri. Hepato-biliyer sistem ve pankreas kanserleri sempozyum dizisi 2002; 28: 194-205.

98. Ramage JK, A. Donaghy, J M Farrant, et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 865.

99. 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

100. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1996; 171: 147-53.

101. Alvaro D, Macarri G, Mancino MG, et al. Serum and biliary insulin-like growth factor I and vascular endothelial growth factor in determining the cause of obstructive cholestasis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 4519.

102. 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-

103. Su WC, Chan KK, Lin XZ, et al. A clinical study of 130 patients with biliary tract cancers and periampullary tumors. *Oncology* 1996;53:488-93.

104. Ehrenfried JA, Vauthey JN. Biliary tract cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 1999;15: 430-437

105. 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

106. Takehara Y. Preoperative assessment of extrahepatic cholangiocarcinoma with maging. *Abdom Imaging* 2004;29: 572 580

107. Slattery JM, Sahani DV. What is the current state-of-the-art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2006;11: 913-922

108. Lim JH, Lee WJ, Takehara Y, Lim HK. Imaging of extrahepatic cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29: 565-571

109. Göral V. Miniprob ultrasonografi kullanımının gastroenterolojideki yeri. *Güncel Gastroenteroloji* 2000; 4:66-71.

110. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 326-9.

111. Gençosmanoğlu R, Tahan V, Kurtkaya Ö. Safra kesesi kanseri: etyopatogenez, tanı yöntemleri, evreleme, tedavi modaliteleri ve tedaviye güncel bakış. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2003;17: 5769.

112. Oyan B, Yalçın Ş. Safra yolları kanserleri: Etyopatogenez, Tanı Yöntemleri, Evreleme, Tedavi Modaliteleri ve Prognoza Güncel Bakış. *Türkiye*

Klinikleri J Med Oncol-Special Topics 2008; 1: 46-60

113. Choi BI, Lee JM, Han JK. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29: 548-557

114. Han JK, Choi BI, Kim TK, et al. Hilar cholangiocarcinoma: thin-section spiral CT findings with cholangiographic correlation. *Radiographics* 17: 1475-1485, 1997

115. 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

116. 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

117. 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

118. 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

119. Malhi H, Gores GJ. Review article: the modern diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 23, 1287-1296, 2006

120. 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

121. 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

122. AJCC Cancer Staging Manual, 2002, Sixth Edition published by Springer-Verlag New York, Inc

123. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2005 ;128:1655

124. Patel T. New insights into the molecular pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49:165-72. Epub 2013 Oct 22.

125. Fan B, Malato Y, Calvisi DF, et al. Cholangiocarcinomas can originate from hepatocytes in mice. *J Clin Invest* 2012; 22:2911-5.
126. Sirica AE. Notching up on the cellular origins of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2013; 57:1668-71.
127. Zabron A, Edwards RJ, Khan SA. The challenge of cholangiocarcinoma: dissecting the molecular mechanisms of an insidious cancer. *Dis Model Mech* 2013; 6:281-92.
128. Sia D, Tovar V, Moeini A, Liovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013; 32:4861-70.
129. Francis H, Alpini G, DeMorrow S. Recent advances in the regulation of cholangiocarcinoma growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299:G1-9.
130. Wise C, Pisanthananon M, Perry BF, et al. Mechanisms of biliary carcinogenesis and growth. *World J Gastroenterology* 2008; 14:2986-9.
131. Patel T. New insights into the molecular pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49:165-72. Epub 2013 Oct 22.
132. Sia D, Tovar V, Moeini A, Liovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013; 32:4861-70.
133. Mizumoto R, Kawarada Y, Suzuki H. Surgical treatment of hilar carcinoma of the bile duct. *Surg Gynecol Obstet* (1986);162:153–162.
134. 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
135. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 31–3810
136. Extrahepatic bile duct. In :American Joint Committee on cancer :AJCC cancer staging Manual. Philadelphia, 5th ed., 1997, pp 109-113
137. Yasuji Seyama, Masatoshi Makuuchi. Current surgical treatment for bile duct cancer. *World J Gastroenterol* 2007 March 14; 13(10): 1505–1515

138. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 848-54
139. Japanese Society of Biliary Surgery. General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of Biliary Tract, 3rd edition. Tokyo. JBSS 1993.
140. Meyers WC, Jones RS. Disorders of the biliary system: In: V. Neoplasms. In: Meyers WC, Jones RS, (eds). *Textbook of Liver and Biliary System*. 6th edition, Philadelphia. J.B. Lippincott Company 1990; 8: 319-50.
141. Bhuiya Mr., Nimura Y, Kamiya J, et al . Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg* 1992 :215:344-349
142. 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
143. 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
144. 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
145. Bhuiya Mr, Nimura Y, Kamiya J, et al . Clinicopathologic studies on perineural invasion of bile duct carcinoma. *Ann Surg* 1992 :215:344-349
146. Sarmiento JM. Nagorney DM. Hepatic resection in the treatment of perihilar cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002:11:893:908
147. Maingot's Abdominal Operations 11 th edition Nobel Tip Kitapevleri 2008; 929-935
148. Tsao JI, Nimura Y, Kamiya J et. al: Management of hilar cholangiocarcinoma: Comparison of an American and a Japanese experience. *Ann Surg* 232:166-174, 2000
149. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, et al: Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 132:555-564 2002
150. Ramírez-Merino N, Aix SP, Cortés-Funes H. Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update. *World J Gastrointest Oncol* 2013; 5:171-6.

151. Lee KH, Lee DY, Kim KW. Biliary intervention for cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004;29: 581–589
152. 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
153. 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
154. 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
155. Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685-95.
156. Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SW. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 414-9.
157. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or bi-weekly high dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 478-83.
158. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): Clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1144-9
159. Christopher GM, Israel P, Laura J. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 27: 1633-7.
160. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965-9
161. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase III study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary

cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1115-20.

162. Arroyo G, Gallardo J, Rubie B, et al. Gemcitabine in advanced biliary tract cancer: experience from Chile and Argentinian in phase II trials. *Clin Oncol* 2001; 157: 12-21.

163. Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 183-6.

164. Meyerhardt JA, Zhu AX, Stuart K, et al. Phase-II study of gemcitabine and cisplatin in patients with metastatic biliary and gallbladder cancer. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 56470

165. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1339-43.

166. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4089-91.

167. Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 111-8.

168. Iyer RV, Gibbs J, Kuvs hinoff B, et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gall bladder: a singleinstituti on prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3202-9

169. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:896-902.

170. Chijiwa K, Yamaguchi K, Tanaka M. Clinicopathological differences between long-term and short-term postoperative survivors with advanced gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 98-102.

171. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, et al. Selective percutaneous transhepatik embolizationof the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200: 559-63.

172. Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G.

The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 892-9.

173. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996; 24: 639-46.

174. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, et al. Diagnostic capability and rational resectional surgery for early gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1557-60.

175. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62: 1425-32.

176. Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120: 816-21.

177. Paquet KJ. Appraisal of surgical resection of gallbladder carcinoma with special reference to hepatic resection. *J Hep Bil Pancr Surg* 1998; 5: 200-6.

178. Wade TP, Prasad CN, Virgo KS, Johnson FE. Experience with distal bile duct cancers in U.S. Veterans Affairs hospitals: 1987-1991. *J Surg Oncol* 1997; 64: 242-5

179. Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: prognostic impact of lymph nodemetastasis. *World J Surg* 2007; 31: 337-42

180. Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Morii Y, Aramaki M, Kitano S. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 6973.

181. Ho SB, Shekels LL, Toribana NW, et al. Mucin gene expression in normal, preneoplastic and neoplastic human gastric epithelium. *Cancer Rec* 1995; 55:2681-90.

182. Barbareschi M, Roldo C, Zamboni G, et al. CDX-2 homeobox gene product expression in neuroendocrine tumors: its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol.*2004;28:1169-76.

183. Norman, G. (2010). Likert scales, levels of measurement and the "laws" of statistics. *Advances in Health Sciences Education*, 15 (5), 625-

632.

184. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, Filmus J. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125:89-97.
185. Christopher A. Moskaluk, Hong Zhang, Steven M. Powell, Lisa A. Cerilli, Garret M. Hampton, Henry F. Frierson, Jr. Cdx2 Protein Expression in Normal and Malignant Human Tissues: An Immunohistochemical Survey Using Tissue Microarrays. *Mod Pathol* 2003;16:913-919.
186. Alexandre Sherlley Casimiro Onofre, Natalia Pomjanski, Birgit Buckstegge, Alfred Böcking. Immunocytochemical Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Identification of Carcinomas of Unknown Primary Metastatic to the Liver on FineNeedle Aspiration Cytologies. *Cancer Cytopathology* 2007/Volume 111/ Number 4.
187. D Qualtrough, T Hinoi, E Fearon C Paraskeva. Expression of CDX2 in normal and neoplastic human colon tissue and during differentiation of an in vitro model system. *Gut* 2002;51: 184-190.
188. Yoshifumi Baba, Katsuhiko Nosho, Kaori Shima, et al. Relationship of CDX2 Loss with Molecular Features and Prognosis in Colorectal Cancer. *Clin Cancr Res* 2009;15:4665-4673
189. Wang, X. T., Xie, Y. B. & Xiao. Q. siRNA targeting of Cdx2 inhibits growth of human gastric cancer MGC-803 cells. *World J. Gastroenterol.* 18, 1903–1914 (2012).
190. Jinawath A, Akiyama Y, Yuasa Y, Pairojkul C. Expression of phosphorylated ERK1/2 and homeodomain protein CDX2 in cholangiocarcinoma. *J.Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132;805-10.

## 8.TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Safra yolu tümörleri için sınıflama .....	9
Tablo 2. Burke sınıflaması <sup>54</sup> .....	19
Tablo 3. Kolanjiokanser için Risk Faktörleri <sup>58,59</sup> .....	21
Tablo 4. Safra kesesi kaneri risk faktörleri <sup>61</sup> .....	23
Tablo 5. Kolanjiokanserde safra ve serumdaki markerlar <sup>85</sup> .....	29
Tablo 6. Safra kesesi kanserlerinde histopatolojik tipler <sup>141</sup> .....	40
Tablo 7. Ekstrahepatik tümör TNM sınıflama <sup>123</sup> .....	43
Tablo 8. Hastaların Tanıtıcı Özelliklerine Göre Dağılımı (n=77).....	60
Tablo 9. Klinik Bilgi Değerlerinin CDX2 durumuna göre değerlendirilmesi .....	62
Tablo 10. Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta CDX2 ile differansiasyon ilişkisi.....	64
Tablo 11. Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta CDX2 ile hepatolitiazis ilişkisi .....	65
Tablo 12. Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta CDX2 ile bilirubin düzeyi ilişkisi .....	66
Tablo 13. CDX2 ile sağkalım ilişkisi .....	67
Tablo 14. Hayatta kalma eğrilerinin ve Hazard oranlarının 95% Güven aralığında karşılaştırılması .....	69
Tablo 15. CDX2 multivariate analiz (COX2 regresyon).....	69
Tablo 16. Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta CDX2 ile sağkalım ilişkisi.....	70
Tablo 17. Kemoterapi öyküsüne göre sınıflandırılmış grupta hayatta kalma eğrilerinin ve Hazard oranlarının 95% Güven aralığında karşılaştırılması.....	73

## 9.ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dış safra yollarının anatomisi <sup>41</sup> .....	13
Şekil 2. Hepatobilyer alan, portal triad ve pankreas ilişkisini gösteren kesit <sup>41</sup> ...14	14
Şekil 3. Hepatik kanal varyasyonları ve sıklığı <sup>44</sup> .....	16
Şekil 4. Klatskin tümörler Bismuth-Corlette sınıflaması ile sınıflandırılır <sup>52,53</sup> .....	18
Şekil 5. Kolanjiokanserde tümör tipleri <sup>136</sup> .....	38
Şekil 6. Kolanjiokanserde tümör görülen bölge ve sıklıkları <sup>140</sup> .....	39
Şekil 7: Ekstrahepatik safra yolu kanserlerde makroskopik görünüm ve bulunma bölgeleri <sup>135</sup> .....	41
Şekil 8. Safra duktusu duvarında tümör derinliği <sup>17</sup> .....	43
Şekil 9. Kolanjiokanserde etyoloji, hasara karşı hepatosit yanıtı.....	45
Şekil 10. CDX2 immunohistokimyasal boyanması.....	58
Şekil 11. CDX2 pozitif ve negatif olanlarda OS-Survey ilişkisi.....	68
Şekil 12. Kemoterapi alma öyküsü bulunan grupta CDX2 pozitif ve negatif olanlarda OS-Survey ilişkisi.....	71
Şekil 13. Kemoterapi alma öyküsü bulunmayan grupta CDX2 pozitif ve negatif olanlarda OS-Survey ilişkisi.....	72

## 10.KISALTMALAR

**İHSY:** İntrahepatik Safra Yolları

**PSK:** Primer Sklerozan Kolanjit

**CDX2:** Caudal Homeobox 2

**ERCP:** Endoskopik Retrograd Kolanjiyo Pankreatografi

**GİS:** Gastrointestinal Sistem

**E.R.:** Endoplazmik Retikulum

**ALP:** Alkalen Fosfataz

**MRCP:** Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi

**PSK:** Primer Sklerozan Kolanjit

**ÜK:** Ülseratif Kolit

**İBH:** İnflamatuvar Barsak Hastalığı

**İCC:** İntrahepatik Kolanjiokarsinom

**HCC:** Hepatosellüler Karsinom

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**GGT:** Gama Glutamil Transferaz

**TUM2-PK:** Tümör M2 Piruvat Kinaz

**USG:** Ultrasonografi

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**MR:** Manyetik Rezonans

**PTK:** Perkütan Transhepatik Kolanjiografi

**EUS:** Endoskopik Ultrasonografi

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografi

**EUS-FNA:** Endoskopik Ultrasonografi Fine Needle Aspiration

**FISH:** Fluorescence In Situ Hybridization

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**TNM:** Tümör boyutu-Lenf Nodu-Metastaz

**VEGF:** Vasküler Endotelyal Growth Faktör

**ET-1:** Endotelin 1

**NO:** Nitroz Oksit

**COX 2:** Siklooksijenaz 2

**NGF- $\beta$ :** Nerve Growth Faktör- $\beta$

**VEGF-C:** Vasküler Endotelyal Growth Faktör-C

**p53:** Tümör Protein 53

**bcl-2:** B Cell Lenfoma-2

**p16:**Tümör Protein 16

**p42-44:** Tümör Protein 42-44

**MAPK:** Mitogen Activated Piruvat Kinaz

**NCCN:** The National Comprehensive Cancer Network

**ESMO:** European Society For Medical Oncology

**5-FU:** 5-Fluorouracil

**VCİ:** Vena Kava İnferior

**BKİ:** Beden Kitle Endeksi

**IPN:** İntraduktal papiller neoplazi