



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATİT B ve C VİRÜS ENFEKSİYONLARININ PANKREAS  
KANSERİ VE SAFRA YOLLARI KANSERİ ETYOLOJİSİNDEKİ  
ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ümmügülsüm GAZEL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. AHMET ÖZET**

**ANKARA  
TEMMUZ 2014**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ TUTANAĞI**

|                                            |                                                       |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Adı Soyadı                                 | ÜMMÜ GÜLSÜM<br>GAZEL                                  |
| Baba Adı                                   | YUSUF                                                 |
| Doğum yeri/ Tarihi                         | KAYSERİ/06.01.1984                                    |
| Diploma tarihi/Diploma No                  | 20.06.2008<br>27306/30774                             |
| Mezun Olduğu Fakülte                       | İSTANBUL<br>ÜNİVERSİTESİ<br>İSTANBUL TIP<br>FAKÜLTESİ |
| İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı | İÇ HASTALIKLARI<br>A.D                                |
| İhtisas Süresi                             | 4 YIL                                                 |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam            | GAZİ ÜNV.TIP<br>FAKÜLTESİ                             |

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:**

Hepatit B ve C virüs enfeksiyonlarının Pankreas Kanseri ve Safra Yolları Kanseri etyolojisindeki rolünün araştırılması

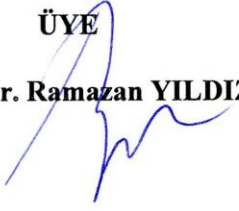
**TEZ SAVUNMA TARİHİ:** 27.06.2014

**JÜRİ KARARI:**

İç Hastalıkları Ana Bilim Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**JÜRİ ÜYELERİ**

  
**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Ahmet ÖZET**

**ÜYE**  
  
**Doç. Dr. Ramazan YILDIZ**

**ÜYE**  
  
**Prof. Dr. Gülsüm ÖZET**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Musa Bali başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin tüm çalışma süreci boyunca gösterdiği destek ve anlayışından dolayı tez hocam Prof. Dr. Ahmet Özet'e teşekkür ederim. Ayrıca çalışmama katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim. Tezime katkılarından dolayı Prof. Dr. Gülsüm Özet hocaya ve tüm Türk Kızılay'ı çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm yaşamım, tıp eğitimim ve uzmanlık eğitimim boyunca benden destek ve sevgilerini esirgemeyen aileme, her konuda desteğini ve anlayışını bana sunan sevgili eşim Alper Gazel'e teşekkür ederim.

Dr. Ümmügülsüm GAZEL

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

|                                         |            |
|-----------------------------------------|------------|
| <b>TEŞEKKÜR.....</b>                    | <b>ii</b>  |
| <b>İÇİNDEKİLER.....</b>                 | <b>ii</b>  |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                 | <b>iv</b>  |
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>            | <b>vi</b>  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>            | <b>vii</b> |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>           | <b>1</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>          | <b>4</b>   |
| 2.1. Pankreas Kanseri .....             | 4          |
| 2.1.1. Epidemiyoloji.....               | 4          |
| 2.1.2. Etyoloji.....                    | 5          |
| 2.1.3. Patoloji .....                   | 6          |
| 2.1.4. Görüntüleme.....                 | 8          |
| 2.1.5. Serum Tümör Belirteçleri .....   | 9          |
| 2.1.6. Evreleme .....                   | 9          |
| 2.1.7. Tedavi.....                      | 10         |
| 2.2. Safra Yolları Kanseri.....         | 12         |
| 2.2.1. Epidemiyoloji.....               | 13         |
| 2.2.2. Etiyoloji.....                   | 14         |
| 2.2.3. Patoloji .....                   | 15         |
| 2.2.4. Klinik .....                     | 16         |
| 2.2.5. Görüntüleme ve Laboratuvar ..... | 17         |
| 2.2.6. Evreleme .....                   | 18         |
| 2.2.7. Tedavi.....                      | 21         |
| 2.3. Safra Kesesi Kanseri.....          | 22         |
| 2.3.1. Epidemiyoloji.....               | 23         |
| 2.3.2. Etiyoloji.....                   | 23         |
| 2.3.3. Patoloji .....                   | 24         |

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| 2.3.4. Klinik .....                          | 25        |
| 2.3.5. Laboratuvar ve görüntüleme .....      | 26        |
| 2.3.6. Evreleme .....                        | 27        |
| 2.3.7. Tedavi.....                           | 28        |
| 2.4. Hepatit B ve C Enfeksiyonları .....     | 29        |
| 2.4.1. Hepatit B .....                       | 29        |
| 2.4.2. Hepatit C .....                       | 32        |
| 2.4.3. Viral Hepatit ve Kanser İlişkisi..... | 34        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>              | <b>37</b> |
| 3.1. Hastalar .....                          | 37        |
| 3.2. Dışlama Kriterleri .....                | 37        |
| 3.3. Çalışma Planı .....                     | 38        |
| 3.4. İstatiksel Analiz .....                 | 38        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                     | <b>39</b> |
| <b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>            | <b>46</b> |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>                        | <b>52</b> |
| <b>ÖZET .....</b>                            | <b>74</b> |
| <b>ABSTARCT .....</b>                        | <b>76</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>                        | <b>78</b> |

## KISALTMALAR

|         |                                                |
|---------|------------------------------------------------|
| AJCC    | : American Joint Committee on Cancer           |
| AST     | : Aspartat amino transferaz                    |
| ALT     | : Alanin amino transferaz                      |
| ALP     | : Alkalen fosfataz                             |
| BT      | : Bilgisayarlı tomografi                       |
| CEA     | : Karsinoembriyonik antijen                    |
| CTL     | : CD8 + T lenfositleri                         |
| CA-19-9 | : Karbonhidrat antijen 19-9                    |
| DNA     | : Deoksiribonükleik asit                       |
| EBRT    | : External-beam radiotherapy                   |
| ERCP    | : Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi |
| GGT     | : $\gamma$ -glutamiltransferaz                 |
| HBV     | : Hepatit B virüsü                             |
| HbsAg   | : Hepatit B surface antijen                    |
| HbcAg   | : Hepatit B kor antijen                        |
| HbeAg   | : Hepatit B e antijen                          |
| HCV     | : Hepatit C virüsü                             |
| HCC     | : Hepatosellüler karsinom                      |
| HIV     | : Human Immunodeficiency virüs                 |
| HPH     | : Hepatik progenitör hücre                     |
| HTERT   | : Human telemoreaz revers transkriptaz         |

|               |                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------|
| IFN- $\gamma$ | : İnterferon gama                                  |
| IL-6          | : İnterlökin-6                                     |
| İKK           | : İntrahepatik kolanjiokarsinom                    |
| IORT          | : İntrooperatif radyoterapi                        |
| LDH           | : Laktat dehidrogenaz                              |
| MRCP          | : Manyetik rezonans kolanjiografi                  |
| MRG           | : Manyetik rezonans görüntüleme                    |
| PanIN         | : Pankreatik intraepitelyal neoplazi               |
| PSK           | : Primer sklerozan kolanjit                        |
| PTK           | : Perkutan Transhepatik Kolanjiografi              |
| PET           | : Pozitron emisyon tomografi                       |
| RNA           | : Ribonükleik asit                                 |
| RT-PCR        | : Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu |
| TKAD          | : Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği             |
| TNF- $\alpha$ | : Tümör nekrozis faktör alfa                       |
| TNM           | : Tümör-lenf nodu-metastaz                         |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No:

|                  |                                                                                                            |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Pankreas İntraepitelyal Neoplazmanın histolojik özellikleri.....                                           | 8  |
| <b>Tablo 2.</b>  | Ekzokrin pankreas kanserleri için evreleme (AJCC) .....                                                    | 10 |
| <b>Tablo 3.</b>  | İntrahepatik kolanjiokarsinoma için evreleme (AJCC, 2010).....                                             | 19 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Ekstrahepatik kolanjiokarsinoma için evreleme (AJCC) .....                                                 | 19 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Safra kesesi kanserleri için evreleme (AJCC 2010).....                                                     | 27 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Hastaların hastalıklarına göre yaş dağılımı .....                                                          | 39 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Hastalıkların cinsiyete göre dağılımı.....                                                                 | 40 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Hastaların biyokimyasal değerleri .....                                                                    | 41 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Hastaların metastaz, ek hastalık ve alışkanlıkları.....                                                    | 42 |
| <b>Tablo 10.</b> | HbsAg pozitif hastalar ile negatif hastaların biyokimyasal ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması..... | 43 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Safra yolları tümörlerinin şematik gösterimi .....                                                                                  | 13 |
| <b>Şekil 2.</b> Perihiler kolanjiokarsinomlarda Bizmut sınıflaması. Sarı alanlar<br>tümörü, yeşil alanlar normal safra kanalını göstermektedir..... | 20 |
| <b>Şekil 3.</b> HbsAg pozitif hastaların yaş dağılımı .....                                                                                         | 44 |

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser ve kardiyovasküler hastalıklar insan ölümlerinin en önemli sebepleridir. Meme kanserleri, prostat kanserleri ya da hematolojik kanserlerde çok önemli gelişmeler elde edilmiş ve bu hastalıklara bağlı ölümler belirgin derecede azalmıştır. Bununla birlikte içlerinde pankreas ve safra yollarının da yer aldığı bazı kanser türlerinde ne yazık ki kayda değer tedavi ilerlemeleri sağlanamamıştır. Bunun en önemli nedeni henüz bu hastalıklarının biyolojik özelliklerinin tam anlaşılamamış olmasıdır.

Pankreas ve safra yolları kanserlerinin tek kür şansı cerrahi rezeksiyondur. Ancak cerrahi rezeksiyon şansına hastaların ancak %20'si sahip olabilmektedir. Cerrahi öncesi (neoadjuvan) tedavilerin başarısı henüz gösterilememiştir. Cerrahi sonrası (adjuvan) tedaviler ve cerrahi yapılamayan metastatik hastaların tedavileri ile elde edilen başarı ise sınırlıdır. Özellikle safra yolları kanserleri ile yapılan çalışmalarda sınırlı hasta sayıları ideal randomize prospektif çalışma yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Pankreas kanseri ve kolanjiosellüler kanser çok sık görülmemekle birlikte oldukça agresif seyirli kanserlerdir. Tanı prosedürlerinde önemli gelişmeler olmasına rağmen bu kanserlerin sağ kalımlarının düşük olması; tanı konuldukları sırada genellikle metastaz ile karşımıza çıkmış olmaları, tanı esnasında inoperable olmaları, erken belirti göstermemeleri, tanı ve tedavi aşamasında özellikli bir test bulunmamasıdır (1).

Pankreas kanserinin %90'dan fazlası duktal epitel orjinlidir. Dolayısıyla pankreas kanseri terimi genellikle duktal adenokarsinomlar için kullanılır. Pankreas kanseri, erkek ve kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada gelmektedir. Dünya üzerinde tüm malignansilerin %2'sini oluşturur. Pankreas adenokanserlerinde 5 yıllık sağ kalım %5'in altındadır ve hastaların çoğu ilk 2 yıl içinde kaybedilir. Pankreas kanserine yakalanma riski yaşla birlikte artar. Ortalama başlangıç yaşı yedinci ve sekizinci dekadttır. En önemli çevresel risk faktörü olan sigara pankreas kanseri riskini 1,5-5,5 kat arttırır. Diğer olası risk faktörleri ise; vücut kitle indeksinde artış, kronik pankreatit, hayvansal yağların fazla tüketilmesi, bozulmuş glikoz metabolizmasıdır.

Pankreas kanserli hastaların %10 kadarının birinci ya da ikinci derece akrabalarının en az birinde bu hastalık mevcuttur. En sık belirtileri karın ağrısı, tıkanma sarılığı ve kilo kaybıdır (2, 3).

Kolanjiokarsinomlar safra yolu epitel dokusundan köken alan, genellikle ileri evrede tanı konulan ve bu nedenle kötü sağ kalıma sahip olan malign tümörlerdir. Bir yıllık sağ kalım %25, 2 yıllık sağ kalım %13' tür.

Literatürde safra yolu tümörlerinde sağ kalıma etki eden birçok faktör araştırılmış ve tartışma yaratabilecek sonuçlar alınmıştır. Saptanmış olan etiyolojik faktörler (safra ve safra yolları taşı, primer sklerozan kolanjit, Clonorchis sinensis ve Opisthorchis viverrini, thorotrast)'e rağmen kolanjiyosellüler kanserin etiyolojisi tam olarak anlaşılmamıştır (4).

Yakın zamanda intrahepatik kolanjikarsinom(İKK) ile viral hepatitin bağlantısını araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır fakat sonuçlar tartışmalı kalmıştır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda HbsAg ve anti HCV antijen seropozitifliğinin İKK ile ilişkili olduğu ve bazılarında olmadığı gösterilmiştir (5-7).

Epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalar tüm kanserin %15-20'sinin kronik bir şekilde enfeksiyona bağlı olduğunu öne sürmektedir. Hepatit B ve C virüsleri onkojenik virüsler olup, hepatosellüler karsinom için iyi bilinen risk faktörleridir. Her ne kadar karaciğer her iki virüs için ana hedef organ olsa da, son yıllarda bazı araştırmalarda; her iki virüsün antijenleri ve replikatif sekansları; deri, böbrek ve pankreas gibi ekstrahepatik dokularda varlığı tespit edilmiştir. Pankreatik sıvı ve safrada HbsAg yüzey antijeni akut ve kronik Hepatit B'li hastalarda tespit edilmiştir (8-11).

Bu çalışmanın temel amacı son derece agresif seyirli bu kanser olgularının kronik Hepatit B ve C ile ilişkisini ortaya koymaktır. İkincil amacı ise pankreas ve kolanjiosellüler kanserde sigara, alkol, yaş, cinsiyet, metastaz ve hipertansiyon ve diyabet gibi bazı kronik hastalıkların etiolojide öneminin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri terimi genellikle duktal adenokarsinomlar için kullanılır, çünkü pankreas tümörlerinin %90'ından fazlası duktal epitel orjinlidir. Diğer pankreas tümörleri arasında ekzokrin tümörler, karsinoid tümörler, lenfomalar, nadir kistik neoplazmalar, yassı hücreli karsinomlar, dev hücreli karsinomlar, karsinosarkomlar, malign fibröz histiositomlar, solid psödopapiller neoplazmalar, sarkomlar ve pankreatikoblastomlar sayılabilir (2).

Pankreas adenokanseri, cerrahi müdahalelerdeki iyileşmelere, kanıtlanmış adjuvant tedavilere, hastalara multidisipliner bakımdaki gelişmelere rağmen mortalitesi yüksek bir kanser olmaya devam etmektedir. Semptomların müphem olması ve özellikli olmaması sebebiyle hastalar genellikle ileri evrede tanı alırlar. Tümör biyolojisinin agresif davranışı ve tedavi yöntemlerinin hala yüz güldürücü olmaması sebebiyle hastaların önemli bir kısmı tanıyı takip eden birkaç ay içinde kaybedilirler. Bir yıllık sağ kalım %23,5 yıllık sağ kalım %7,1 ve 10 yıllık sağ kalım %5' in altındadır. Tanı anında uzak metastazı olanlarda 5 yıllık sağ kalım %1,6-3,3' e kadar düşmektedir (12).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada pankreas kanserleri, bütün kanserler içinde görülme sıklığı açısından 13. sırada yer almakta ve kansere bağlı ölümler arasında 8. sırada yer almaktadır. Hastalık 45 yaşından önce nadirdir ve yaşla birlikte kesin bir artış

gösterir. Erkeklerdeki insidansı kadınlara göre daha yüksektir (erkek: kadın oranı; 1,3:1). Genel olarak gelişmiş ve sanayileşmiş toplumlarda daha sık görülmektedir. En yüksek insidans Yeni Zelandalılar, yeni Hawaii'ler ve siyah Amerikalılarda bildirilmiştir (13-15). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre en sık görülen kanserler sıralamasında pankreas kanseri erkeklerde 4,5/100000 insidans hızı ile 10., kadınlarda ise 2,7/100000 insidans hızı ile 11. sırada yer almaktadır (16).

#### 2.1.2. Etyololji

Sigara kullanımı pankreatik adenokarsinom gelişiminde önemli bir role sahiptir. Tahmini olarak sigara kullanımının tüm pankreas kanserlerinin %20-%30'undan sorumlu olduğu bulunmuştur (17). Hayatının son 10 yılında sigara içiyor olmak pankreas kanseri riskini önemli ölçüde arttırırken, son 5 yılda sigara kullanmıyor olmak riski azaltıyor (17, 18). Ayrıca ortam içiciliği de primer sigara içicilerle aynı toksinleri, iritanları ve karsinojenleri; örneğin karbon monoksit, nikotin, siyanid, amonyum, benzen, nitrozamin, vinilklorid, arsenik, hidrokarbonlar gibi alırlar. Dolayısıyla pankreatik kanser riski hiç sigaraya maruz kalmayanlara göre çocukluğundan itibaren pasif içici olanlarda artmıştır (19).

Bu hastalığın gelişiminde birçok demografik risk faktörünün ilişkisi bildirilmiştir. Bunların arasında ileri yaş (birçoğu 60 ile 80 yaş arasında ortaya çıkmakta), Afrika kökenli Amerikalılar, düşük sosyoekonomik durum, Askenazi Yahudileri (germline mutasyonla ilişkili) gibi faktörler yer alır (17). Diyabet mellitus hikâyesi, kronik siroz, pankreatit, yüksek kolesterol ve kalori içerikli

beslenme, geçirilmiş kolesistektomi gibi kişisel faktörlerin de pankreas kanseri riski artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (17, 18).

Pankreas kanseri ve diyabet arasındaki ilişki karmaşıktır. Pankreas kanseri tanısı sırasında hastaların %80 kadarında diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı vardır ve ayrıca diyabet bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak diyabetin ortaya çıkışı genellikle yakın zamanlıdır ve tümör rezeksiyonu sonrasında düzelmektedir. Dolayısıyla diyabet altta yatan pankreas kanserinin belirtisi olabilir (20).

Obezitenin bir göstergesi olan vücut kitle indeksi yüksek olan kişilerde ve fiziksel aktivitesi kısıtlı olan kişilerde pankreas kanser riski artmıştır. Orta dereceli bir fiziksel aktivite pankreas kanser riskini azaltmaktadır (21).

Pankreas kanserli hastaların %10 kadarının birinci veya ikinci derece akrabalarının en az birinde bu hastalık mevcuttur. Bilinen kalıtsal sendromlar arasında; Herediter pankreatit, BRCA2 gen mutasyonları, ailesel çoklu Mol-Melanoma Sendromu ve p16 germ mutasyonu, Herediter non-polipzis kolorektal kanser, Peutz-Jeghers sendromu ve Ataksi Telenjektazi vardır. Pankreatik kanserlerde mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı genler p16 (%95), p53 (%50-75) ve DPC4(%55) olarak belirlenmiştir. En sık aktive edilen onkogen K-ras, pankreatik kanserlerin %90'unda bulunur (2).

### 2.1.3. Patoloji

Pankreas ekzokrin neoplazmalarının büyük bir kısmını duktal adenokarsinomlar oluşturur. Duktal adenokarsinom ve varyantları sert pankreas

dokusu içeren kompakt bir kitleyi çevreleyen yoğun ve fibrotik bir reaksiyonla karakterizedir. Bu oluşum çevre mezenterik damarlar, perinöral dokular, lenf kanalları ve düğümlerini invaze edebilir. Pankreas kanserlerinin yaklaşık %75'i pankreas başından köken aldığından klinik tablo genellikle safra ve pankreas kanalına bası şeklinde ortaya çıkar. En sık görülen üç kistik neoplazm türü seröz kistadenom, müsinöz kistik neoplazmlar ve intraduktal papiller müsinöz neoplazmlardır (2).

Pankreatik kanser ilerlemesi intraduktal proliferatif lezyondan invaziv karsinoma doğru bir artış gösterir. Bu; meme kanseri, prostat kanseri gibi diğer duktal epitelden köken alan karsinomların gelişimine benzerdir. Pankreatik intraepitelyal neoplazm(PanIN) terimi intraduktal proliferatif epitelyal lezyonları temsil eder. 1A, 1B, 2 ve 3 olmak üzere 4 evrede incelenirler. PanIN lezyonlarının prekanseröz lezyonlar olduğu gösterilmiştir. PanIN-1 lezyonlarında K-ras mutasyonu ve artmış HER2 ekspresyonu, PanIN-2 lezyonlarında artmış p16 mutasyonu, PanIN-3 lezyonlarında p53, DPC4 ve BRCA2 gen mutasyonları sık izlenir. PanIN-3 lezyonlarındaki mutasyonel durum pankreas adenokanserindeki mutasyonlar ile aynıdır (22, 23).



**Tablo 1.** Pankreas İntraepitelyal Neoplazmanın histolojik özellikleri

|                 |                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PanIN 1A</b> | Sütunsu geçiş<br>Apikal çekirdeklerin tutulması<br>Lüminal kısma yakın hücre içi müsin                       |
| <b>PanIN 1B</b> | Mikropapiller veya papiller geçiş                                                                            |
| <b>PanIN 2</b>  | Nükleer atipi / çoğalma / büyüme<br>Nükleer kutup kaybı                                                      |
| <b>PanIN 3</b>  | Apikal mitoz<br>Belirgin çekirdekçik<br>Distrofik goblet hücreleri<br>Kribriiform mimarisi<br>Lüminal nekroz |

Lippincott Williams & Wilkins alınmıştır.

#### 2.1.4. Görüntüleme

Pankreatik tümörden şüphelenilen tüm hastalarda tercih edilen görüntüleme yöntemi ince kesitli spiral bilgisayarlı tomografidir (BT). BT damar tutulumu ve metastazlar hakkında bilgi verir. Rezeksiyona uygunluk değerlendirmesi yaklaşık %90 kesinlikle yapılabilir. Endoskopik ultrasonografi de benzer düzeyde yarar sağlar. Tıkanma sarılığı ve kolanjit ile başvuran, kesin tanısı olmayan hastalara endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi veya transhepatik kolanjiografi ile geçici plastik stent yerleştirilmelidir. Periton ve karaciğer yüzeyindeki gizli metastazlar laparoskopi ile saptanabilir. Tomografi sonucu yaygınlık derecesi veya metastaz varlığı nedeniyle rezeksiyona uygun olmayan tümörlerden veya metastazlardan ince iğne biyopsisi ile örnek alınmalıdır (3).

#### 2.1.5. Serum Tümör Belirteçleri

Pankreas kanseri'nde tümör belirteçlerinin klinik rolü sınırlıdır. En yaygın olarak kullanılan belirteç CA-19-9'dur. (dolaşan müsinler ile ilişkili sialile Lewisa antijeni). Lewis antijeni eksik olanlarda CA 19-9 tespit edilemezken, tıkanma sarılığında ise çok artabilir. Pankreas adenokarsinomları için duyarlılığı ve özgünlüğü kullanılan sınır değer düzeyine bağlıdır. En yaygın kullanılan sınır değer seviyesi 37 U/ ml'de duyarlılığı %81-85, özgünlüğü %81-90 arasındadır. 1000 U/ ml ve üzeri değerler ameliyat edilebilir olmayan hastalık ile ilişkilidir. Ancak bu test histolojik tanının yerine geçmez, tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı olabilir (3).

#### 2.1.6. Evreleme

Pratik bir bakış ile pankreas kanseri başlangıçta üç basit evrede incelenir; ameliyat edilebilen hastalık, lokal ileri hastalık ve metastatik hastalık. Her ne kadar bu gruplar için sınırlar kolaylıkla değişse de, tedavi ve sağ kalım bu üç grup için tanımlanmıştır. Kür için tek şansın cerrahi rezeksiyon olması sebebiyle, ameliyat edilebilir hastalık olması sınıflama için en önemli faktördür. Hastalık evrelemesinde ameliyat edilebilirliği açısından BT'yi temel alan American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in önerdiği tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumunu esas alan evreleme sistemi kullanılmaktadır. Tablo 2' de AJCC'nin önerileri ile hazırlanmış evreleme sistemi mevcuttur.

**Tablo 2.** Ekzokrin pankreas kanserleri için evreleme (AJCC)

|                 |                                                                                           |            |    |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|
| <b>TX</b>       | Primer tümör değerlendirilmemi                                                            |            |    |
| <b>T0</b>       | Primer tümör için kanıt yok                                                               |            |    |
| <b>Tis</b>      | Karsinoma <i>in situ</i> (ve PanIN 3)                                                     |            |    |
| <b>T1</b>       | Tümör pankreas ile sınırlı, en büyük çapı 2 cm' nin altında                               |            |    |
| <b>T2</b>       | Tümör pankreas ile sınırlı, 2 cm' den büyük                                               |            |    |
| <b>T3</b>       | Tümör pankreas dışına çıkmış ama celiac aks ya da superior mezenterik arter tutulmamı     |            |    |
| <b>T4</b>       | Tümör celiac aksı ya da superior mezenterik arteri tutmu (rezeke edilemeyen primer tümör) |            |    |
| <b>NX</b>       | Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilmemiş                                            |            |    |
| <b>N0</b>       | Bölgesel lenf nodu tutulumu yok                                                           |            |    |
| <b>N1</b>       | Bölgesel lenf nodu tutulumu var                                                           |            |    |
| <b>MX</b>       | Uzak metastaz değerlendirilmemiş                                                          |            |    |
| <b>M0</b>       | Uzak metastaz yok                                                                         |            |    |
| <b>M1</b>       | Uzak metastaz var                                                                         |            |    |
| <b>Evre 0</b>   | Tis                                                                                       | N0         | M0 |
| <b>Evre IA</b>  | T1                                                                                        | N0         | M0 |
| <b>Evre IB</b>  | T2                                                                                        | N0         | M0 |
| <b>Evre IIA</b> | T3                                                                                        | N0         | M0 |
| <b>Evre IIB</b> | T1,TW,T3                                                                                  | N1         | M0 |
| <b>Evre III</b> | T4                                                                                        | Herhangi N | M0 |
| <b>Evre IV</b>  | Herhangi T                                                                                | Herhangi N | M1 |

#### 2.1.7. Tedavi

Tanı anında pankreas kanserlerinin sadece %20'si ameliyat edilebilecek durumda tümörlerdir. Eğer rezeksiyon yapılabilirse bu hastaların 5 yıllık sağ kalımları %27'ye ulaşmaktadır (24). Ancak gerçek anlamda şifa çok az bir oranda izlenmekte ve hastaların önemli bir kısmı (%68) uzak metastazlar sebebiyle kaybedilmektedir. Lokal hastalığı olan pankreas adenokanserlerinde cerrahi rezeksiyon ile medyan genel sağ kalım 17 ay, rezeksiyon olmayanlarda 8 aydır (25). Operasyon pankreatektomi konusunda deneyimli merkezlerde

yapılmalıdır, çünkü cerrahın deneyimi ameliyat sonuçlarını doğrudan etkiler. Şu an için distal gastrektomi ile veya değil, genişletilmiş lenfadenektomi ile pankreatikodudenektomi periampuller adenokarsinomlarda önerilen cerrahi şeklidir (26).

Çölyak ve süperior mezenterik arterlerin çevresinde temiz bir yağ doku alanı var ve mezenterik ve portal venler açıksa tümörün rezeke edilebileceği düşünülür. Başarılı bir rezeksiyondan sonra kemoradyoterapiyi takiben ayda 5 gün olmak üzere 6 ay boyunca 5-florourasil (425 mg/m<sup>2</sup>) ve folinik asit (20 mg / m<sup>2</sup>) ile adjuvan kemoterapi uygulaması sık başvuru olan bir yöntemdir (27). Ancak yakın zamanda gemesitabin ile 3 yıllık hastalıksız sağ kalımın %7,5'den %23,5'e yükseldiği gösterilmiştir (28). Radyoterapi kullanımı, tek başına 5-florourasil kullanımına ek yarar sağlamayabilir. Genel olarak, başarılı bir operasyondan sonra adjuvant kemoterapi uygulanması ile %20 düzeyinde 5 yıllık sağ kalım oranı sağlanmaktadır.

Cerrahi yöntemler palyatif amaçlı olarak kullanılabilirler. Rezeksiyon yapılamayacağı düşünülen hastalar biliyer veya gastrik by-pass ameliyatlarından fayda görebilirler.

Rezeksiyon olanağı bulunmayan lokal hastalığı olanlara kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ve takiben tekrar kemoterapi uygulanır. En yaygın yaklaşım sürekli infüzyon şeklinde 5-florourasil kullanımı veya diğer floropirimidin birleşiklerinin radyoterapi ile kullanımudur. Ayrıca gemesitabin ile yapılan çalışmalarda ortalama sağ kalımın 10-12 ay olduğu görülmüştür.

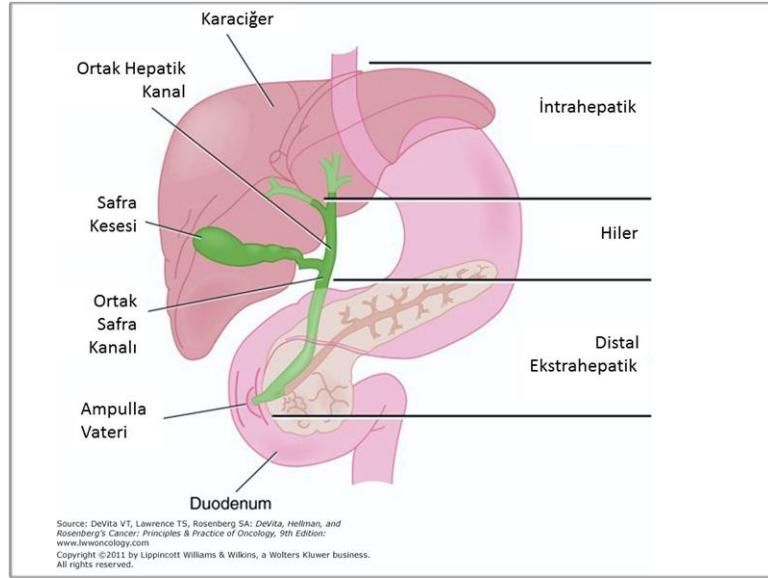
Metastatik hastalarda (her ne kadar erlotinib 100 mg /gün oral, kullanım ile az da olsa bir sağ kalım avantajı gösterilmişse de) tek ajan gemsitabin (8 hafta boyunca 7 kez haftalık ve takiben 4 hafta boyunca 3 kez haftalık 1000 mg/m<sup>2</sup>) standart tedavidir (29).

Pankreatik adenokarsinomlar için gelecekte uygulanacak programlar yüksek risk altındaki hastaların saptanması, erken tanı stratejilerinin geliştirilmesi ve tedavi rejimlerinin düzenlenmesi üzerine odaklanacaktır. Trozin kinaz reseptörleri ile etkileşen ilaçlar, hücre içi sinyal iletimi tümörle ilgili anjiogenez ve invazyon ile ilgili yoğun çalışmalar sürdürülmektedir.

## **2.2. Safra Yolları Kanseri**

Safra yolları veya biliyer drenaj sistemi intra ve ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesinden oluşmaktadır. Safra yolları kanseri ile ilgili terminoloji değişikliği ve anlam karışıklığı hala var olmaktadır (figür 1). Kolanjiokarsinom terimi safra yolları epitelinden kaynaklanan tüm tümörler için kullanılır. Kolanjiokarsinomlar anatomik olarak üç bölgede incelenirler; intrahepatik, hiler ve distal. İntrahepatik kolanjiokarsinomlar bir karaciğer kitlesi olarak ortaya çıkarlar. Klaskin tümörü olarak da bilinen hiler kolanjiokarsinomlar sağ ve sol safra yolunun kesişim noktasında ve hem intra hem ekstrahepatik olarak ortaya çıkarlar. Distal kolanjiokarsinomlar ise sağ ve sol kanalları uzanımı olmadan genellikle ortak ve hepatik kanaldan köken alır. Hiler kolanjiokarsinomlar en sık görülen alt tiptir (30). Etiyoloji, epidemiyoloji ve tedavi farklılıkları sebebiyle safra kesesi kanseri farklı bir durum olarak ele

alınmıştır (31). Safra yolları kanseri seyrek olarak rastlanılan, zor tanı konulan ve düşük prognoza sahip kanserdir ki; 1 ve 2 yıllık sağ kalımları sırayla %25 ve %13'tür (32). Cerrahi rezeksiyon şansı olanlarda sağ kalım oranları %41'e, cerrahi sınırı negatif olanlarda %65'e ulaşabilmektedir (30, 33). Safra yolları kanserlerinin yönetimi, safra tıkanıklığı olması, hepatik yetmezlik ve kolanjit ile sık karşılaşılmaması sebebiyle oldukça karmaşıktır.



**Şekil 1.** Safra yolları tümörlerinin şematik gösterimi

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Kolanjiokarsinomlar oldukça nadir rastlanılan kanserlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 yılda 9,250 safra kesesi ve kolanjiokarsinom vakası tespit edilmiştir ve 3,300 tanesi ölümle sonuçlanmıştır (34). Kolanjiokarsinomlar safra kesesi kanserinden daha seyrek görülür ve yıllık vaka sayısı 2000-3000 civarındır. Kolanjiokarsinom insidansı yaş ile birlikte artış gösterir, hastaların

büyük çoğunluğu 65 yaş ve üzerindedir. İnsidansı sekizinci dekatta pik yapar ve erkeklerde kadınlara göre çok az daha sık görülür. Hiler bölge kolanjiokarsinomları en siktır(%60-%70), bunu distal bölge kolanjiokarsinomları takip eder (%20-%30) ve en seyrek intrahepatik kolanjiokarsinomlar (%5-%10) görülür (35). Primer sklerozan kolanjit(PSK) ve koledok kisti gibi belirlenmiş bir etioloji hastalığın daha erken yaşlarda görülmesini sağlayabilir. Ülkemizde tüm safra yolları kanserleri için 1 yılda ortaya çıkan vaka sayısı 539 olup tüm kanserlerin %0,8' ini oluşturmaktadır (16).

#### 2.2.2. Etiyoloji

Hastaların büyük çoğunluğunda kolanjiokarsinom sporadik olarak görülür ve tetikleyici bir faktör tespit edilemez. Sadece az bir kısmında birkaç risk faktörü tanımlanmıştır. Bütün bu predispozan faktörler safra yollarında enflamasyona sebep olmaktadır (36). PSK ve koledok kisti en iyi bilinen risk faktörleri arasındadır (37). PSK tanısı olan hastalarda kanser erken yaşta ortaya çıkar ve kötü bir prognoza sahiptirler, çünkü kanser multifokaldir ve operasyon ve kemoterapi ile karaciğer fonksiyonları daha fazla bozulur (38). Koledok kistleri nadir görülür ve tek başına safra drenajı yapılan ve ameliyat edilmeyen hastaların %10-%20'sinde kanser gelişecektir. Erken eksizyon kolanjiokarsinom riskini azaltabilir (39).

Kolanjiokarsinomdan sorumlu karaciğer parazitleri Opisthorchis viverrini ve Clonorchis sinensis'dir. Güneydoğu Asya ve Çin'de en sık görülürler

ve Kolanjiokarsinomaların da bu bölgelerde insidansı yüksektir. Bu parazitler safra yollarında inflamasyona sebep olarak kanser gelişmesine katkıda bulunurlar.

Safra kesesi dışında bulunan safra yollarındaki kronik taş mevcudiyeti de kolanjiokarsinom gelişmesinde etkilidir. Pankreatikobiliyer kavşaktaki tıkanıklık, pankreatik sıvının safra yollarına reflüsü ve inflamasyonuna sebep olur. Bu da kanser gelişimini sağlar (40).

1930-1960'lı yıllarda kullanılan thoratrastın uzun yıllar içerisinde kolanjikarsinom geliştiği gösterilmiştir. Bunun dışında potansiyel karsinojen olan maddeler; sigara içimi, radionüklitler, radon, nitrozaminler, dioxin ve asbestoz da etiyolojik faktörler arasında sayılabilir. Ayrıca son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda obezite, diyabet mellitus, alkolik karaciğer hastalığı gibi faktörler (41, 42) ve Hepatit B, Hepatit C, HIV gibi viral enfeksiyonlar (43, 44) da kolanjiokarsinom gelişiminden sorumlu tutulmaya başlanmıştır.

### 2.2.3. Patoloji

Kolanjiokarsinomların %90'dan fazlası adenokarsinomlardır. Her biri %5'den az görülen diğer tipler ise; squamoz hücreli karsinom, sarkom, küçük hücreli karsinom ve lenfomalardır (45). Kolanjiokarsinomlar şu paternlere ayrılabilirler; sklerozan, nodüler, papiller ve bunlardan en sık sklerozan tip görülür. Sklerozan tip yoğun bir desmoplastik reaksiyona neden olur ve belli bir kitle olmadan kanallarda diffüz kalınlaşma şeklinde ortaya çıkar bu sebeple tedavisi oldukça zordur. Nodüler tip genellikle bir kitleye neden olur ve karaciğer içinde ortaya çıkar. Hiler ve ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlar daha çok



sklerozan formda görülürken, intrahepatik olanları nodüler ve kitle oluşturan formdadırlar. Histolojik olarak müsinöz, solid ve asiner görümdedirler.

Kolanjikarsinomlarda moleküler biyoloji anlaşılmaya başlamıştır. Kanseri gelişimi diğer kanserlere benzer şekilde normal mukozadan adenomatöz hiperplazi, displazi, karsinoma in situ şeklinde bir ilerlemedir ve bu da genomik mutasyonlar ile karakterizedir (46). PSK'daki inflamasyon nükleer faktör KB (NF-KB) ailesinin aktivasyonuna ve bu da TNF- $\alpha$  ve IL-6 artışına sebep olur. Diğer kanserlere benzer şekilde safra yolları kanserinin çoğunda tümör baskılayıcı genlerden olan p-53 ve k-RAS mutasyonları saptanmıştır (47-50).

#### 2.2.4. Klinik

Birçok hastada tanısal araştırmalar tıkanma belirtileri ortaya çıktıktan sonra yapılır ve erken evrede hastalar asemptomatiktirler. Malign tıkanıklığın bir sonucu olan ağrısız sarılık hastalardaki en sık semptomdur ve %70-%90 hastada görülür. Bunu kaşıntı (%66), karın ağrısı, kilo kaybı (%30-50) ve ateş (%20) takip eder (51). Bu belirtiler, özellikle sarılık erken hiler ve distal yerleşimli kolanjiokarsinomlarda erken, intrahepatik olanlarda geç ortaya çıkar. Hastaların çoğunda serum bilirubinleri yüksek olarak bulunur. Alkalen fosfataz ve  $\gamma$ -glutamiltransferaz gibi diğer karaciğer enzimleri tıkanıklığa bağlı hepatik hasar sebebiyle genellikle yüksektir, fakat diğer lob safra drenajını yeterli düzeyde dengelerse bilirubin seviyeleri normal olarak da bulunabilir.

Kolanjiokarsinomlu hastalarda fizik muayenede karaciğer ele gelebilir. Courvesier işareti olarak da bilinen ele gelen safra kesesi olması sistik kanalda

veya ortak kanalda bir tıkanıklık olduğunu gösterir. Safra yollarındaki bir tıkanıklık bakteriyel kolonizasyon ve kolanjite sebep olabilir.

#### 2.2.5. Görüntüleme ve Laboratuvar

Kolanjiokarsinomalı hastalarda genellikle kolastaz göstergeleri olan; serum bilirubin, alkalen fosfataz (ALP),  $\gamma$ -glutamiltransferaz (GGT) değerleri yüksek olarak bulunur. Serum aminotransferaz seviyeleri normal veya bir miktar yükselmiş olabilirler. Serum tümör belirteçleri tanıda yardımcı olabilir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni (CA- 19-9) düzeyleri genellikle yükselir. CEA düzeyleri yükselir fakat tanı için düşük bir ön gördürücü değere sahiptir (52). PSK'lı hastalarda CA-19-9 seviyesinin %89 duyarlılık ile 100 U/ML'nin üzerinde olduğu ve PSK'lı hastalarda safra yolları kanseri tanısı için %86 özgül olduğu gösterilmiştir (52). Her ne kadar CA 19-9 seviyeleri bakteriyel kolanjit ve koledokolitiazis gibi benign hastalıklarda da yükselebilsede çok yüksek değerleri (> 1000 U/ ml) metastatik hastalıkla ilişkili olabilir.

Manyetik rezonans kolanjiografi(MRCP) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi'den (ERCP) önce biliyer tıkanıklığın girişimsel olmayan yöntemle görüntülenmesini sağlar. Bu da endoskopist ve cerraha tedavi ve değerlendirme için en uygun yaklaşım ve planlama şansı verir. MRG ile lenf nodu metastazlarının gösterilmesi %66 doğruluk ile yapılabilir. Portal ven invazyonu için %78 duyarlılığı, %93 özgüllüğü mevcuttur ve arterial invazyon için %58-%73 duyarlı, %93 özgüldür (53). Eğer ulaşılabilirliği daha kolay ve daha maliyet etkin ise bilgisayarlı

tomografi de tercih edilebilir. BT veya MRCP ile tıkanıklığın yeri ve karakteri belirlendikten sonra stent, biyopsi veya operasyon gerekecektir. Hastaların büyük çoğunluğunda bilirubin yüksekliği mevcut olması sebebiyle safra drenajı için ERCP veya PTK (perkutan transhepatik kolanjiografi) yapılması gerekliliği doğacaktır. Endoskopik ultrasonografi distal ortak safra kanalı patolojilerinde biyopsiye rehberlik etmek için ve vasküler invazyonu belirlemek için faydalı olabilir (54). Safra tıkanıklığı nedenine bağlı inflamasyon varlığı yanlış yoğunlukta PET(Pozitron emisyon tomografi) görüntülerine sebep olabilir.

#### 2.2.6. Evreleme

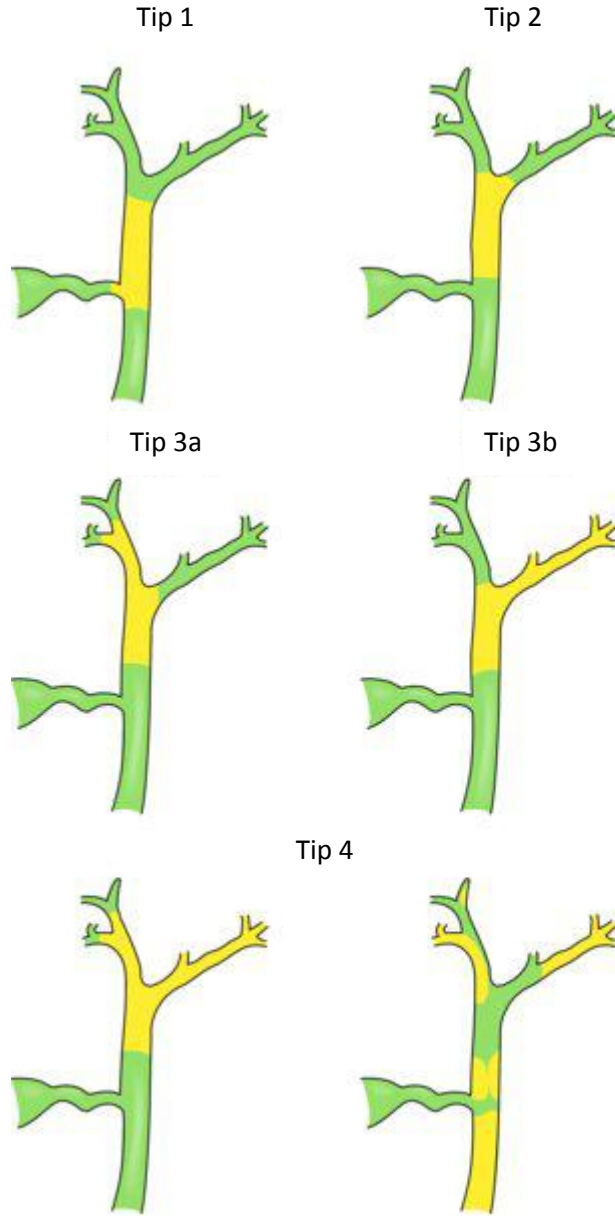
2010 yılında AJCC tarafından revize edilen Tümör- Lenf nodu- Metastaz (TNM) evreleme sistemi kolanjiokarsinomlar için evrelemede kullanılmaktadır. İntrahepatik safra yolları tümörleri artık primer karaciğer kanseri evrelemesi içinde yer almaktadır. Ayrıca perihiler ve distal safra yolları kanserleri içinde iki ayrı sınıflama sistemi yapılmıştır. Bu da TNM evreleme sisteminin kolanjiokarsinomlarda operasyon şeklini belirlemede yardımcı olmadığını göstermektedir. Bu sebeple Bizmut evreleme sistemi cerrahiyi belirlemek için geliştirilmiştir. Bu sınıflama sistemleri aşağıdaki tablolarda görülmektedir.

**Tablo 3.** İntrahepatik kolanjiokarsinoma için evreleme (AJCC, 2010)

|                                                                                                               |                |                |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----|
| <b>T1</b> = Vasküler invazyon olmayan soliter tümör                                                           |                |                |    |
| <b>T2A</b> = Vasküler invazyonu olan soliter tümör                                                            |                |                |    |
| <b>T2B</b> = Vasküler invazyonu olan yada olmayan birçok tümör                                                |                |                |    |
| <b>T3</b> = Viseral peritonu perforé etmiş veya direkt invazyon ile lokal ekstrahepatik dokuları tutmuş tümör |                |                |    |
| <b>T4</b> = Periduktal invazyon ile birlikte olan tümör                                                       |                |                |    |
| <b>N1</b> = Bölgesel lenf nodu metastazı var                                                                  |                |                |    |
| <b>M1</b> = Herhangi bir uzak metastaz var                                                                    |                |                |    |
| <b>Evre I</b>                                                                                                 | T1             | N0             | M0 |
| <b>Evre II</b>                                                                                                | T2             | N0             | M0 |
| <b>Evre III</b>                                                                                               | T3             | N0             | M0 |
| <b>Evre IVA</b>                                                                                               | T4             | N0             | M0 |
|                                                                                                               | Herhangi bir T | N1             | M0 |
| <b>Evre IVB</b>                                                                                               | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

**Tablo 4.** Ekstrahepatik kolanjiokarsinoma için evreleme (AJCC)

|                                                                                                                                           |            |            |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----|
| <b>T1</b> = Tümör safra kanalı ile sınırlı                                                                                                |            |            |    |
| <b>T2</b> = Tümör safra kanalı duvarını aşmış                                                                                             |            |            |    |
| <b>T3</b> = Tümör süperior mezenterik arteri ve çölyak aks dahil etmeden safra kesesi, pankreas, duodenum ve komşu organları invaze etmiş |            |            |    |
| <b>T4</b> = Tümör süperior mezenterik arter veya çölyak aksta mevcut                                                                      |            |            |    |
| <b>N1</b> = Bölgesel lenf nodu metastazı                                                                                                  |            |            |    |
| <b>M1</b> = Uzak metastaz                                                                                                                 |            |            |    |
| <b>Evre IA</b>                                                                                                                            | T1         | N0         | M0 |
| <b>Evre IB</b>                                                                                                                            | T2         | N0         | M0 |
| <b>Evre IIA</b>                                                                                                                           | T3         | N0         | M0 |
| <b>Evre IIB</b>                                                                                                                           | T1-3       | N1         | M0 |
| <b>Evre III</b>                                                                                                                           | T4         | Herhangi N | M0 |
| <b>Evre IV</b>                                                                                                                            | Herhangi T | Herhangi N | M1 |



Source: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA: *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition*: [www.lwwoncology.com](http://www.lwwoncology.com)  
Copyright ©2011 by Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.  
All rights reserved.

**Şekil 2.** Perihiler kolanjiokarsinomlarda Bizmut sınıflaması. Sarı alanlar tümörü, yeşil alanlar normal safra kanalını göstermektedir.

### 2.2.7. Tedavi

Kolanjiokarsinom geliştikten sonra tümörün görece kemoterapiye dirençli olması, kolestatik karaciğer fonksiyon bozukluğu ve bakteriyel kolanjit atakları ile komplike olan biliyer tıkanma ile sonuçlanması nedeniyle sonuçlar genellikle kötüdür. Biliyer kanserlerin tedavisi biliyer sistemdeki hastalık yaygınlığı ve ekstrahepatik hastalığa bağlıdır.

Karaciğer ve safra yollarına sınırlı, sağ ve sol intrahepatik safra kanallarına sekonder yayılım göstermeyen hastalıkta cerrahi rezeksiyon ile 5 yıllık sağ kalım %20 civarındadır. Uzak yayılımı olmayan distal biliyer kanserli hastalar genellikle biliyer kanal rezeksiyonu veya Whipple pankreatikodoudenektomisi ile tedavi edilirler (55).

Hastalığı ameliyat edilebilir olmayan hastalar geçici metal veya plastik stentler ile tedavi ediliriler. En az etkilenen karaciğer lobu kullanılarak karaciğer volümünün %25 kadar etkili stentlenmesi kolestazın gerilemesi ve tekrarlayan kolanjit ataklarının önelenmesinde yeterlidir (55).

Erken hiler kolanjiokarsinomu olan seçilmiş bazı hastalarda evreleme laparotomisi ve takiben karaciğer nakli ve adjuvan kemoterapi ve radyoterapi ile tedavilerini tamamlayabilen hastalarda %80 düzeyinde çok iyi 5 yıllık sağ kalıma ulaşılabilir (55).

Kolanjiokarsinomda ameliyat öncesi kemoterapi ve radyoterapinin rolü araştırma aşamasındandır ve tartışmalıdır. Ameliyat edilemeyen hastalarda yapılan son çalışmalarda bazı kemoterapi ajanları ve biyolojik ajanların az da olsa fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (56, 57). Operasyon sonrası radyoterapi

genellikle operasyonun etkisini arttırmak ve lokal rekürrensi azaltmak amacıyla yapılır. Ameliyat sonrası adjuvant radyoterapi seçenekleri arasında external-beam radiotherapy (EBRT), brakiterapi, intraoperatif radyoterapi (IORT) ve radyoterapi kombinasyonları sayılabilir. Bunlar içerisinde EBRT en çok kullanılanıdır. Radyoterapiye 5-florourasil eklenmesi ile etkinlik artmaktadır.

Radyoterapi olmadan tek başına adjuvant kemoterapinin etkisi henüz açık değildir. Bunun sebebi yeterli randomize çalışmanın olmamasıdır.

İleri evre hastalarda, özellikle performans durumu iyi olan hastalarda, radyoterapi ve kemoterapi uygulanabilir, fakat etkileri sınırlıdır. Palyatif tedaviler ile birlikte; gemsitabin (tek başına, sisplatin veya kapasitabin veya 5-florourasil-lökoverin ile birlikte) kullanılması genellikle aylar ile ölçülebilen sağ kalım iyileşmesi sağlayabilmektedir.

### **2.3. Safra Kesesi Kanseri**

Histolojik olarak safra kesesi kanseri diğer safra yolları kanserlerine benzerdir ancak epidemiyolojik, klinik, evreleme ve cerrahi tedavi yaklaşımları açısından farklılıklar görülmektedir. Safra kesesi kanseri erken yayılım gösteren ve erken ölüme yol açan bir kanserdir. Klinik olarak kötü olmasının sebebi geç bulgu vermesi ve efektif tedavinin olmamasıdır. Safra kesesi kanseri kolanjiokarsinomalar gibi erken lenfatik metastaz, hematojen metastaz ve direkt invazyon ile karaciğere yayılırlar. Klasik olarak 5 yıllık sağ kalımları %5'den az, ortalama sağ kalımları ise yaklaşık 6 aydır (58).

### 2.3.1. Epidemiyoloji

Safra kesesi kanseri görülme sıklığı, coğrafi bölgeye ve ırksal-etnik gruplara göre değişiklik gösterir. En yüksek insidansın Hintliler, Pakistanlılar, Şilili, Bolivyalı, Orta Avrupalılar, İsraililer, Kızılderililer ve Meksika kökenli Amerikalılar'da olduğu bildirilmiştir (59). Sosyoekonomik seviyesi düşük toplumlarda kolesistektomi yapılmasının gecikmesi sebebiyle sıklığın yüksek olduğu öne sürülmüştür (60). Amerika Birleşik Devletleri'nde nadir görülmektedir ve gastrointestinal kanserler içinde 6. sırada yer almaktadır. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve 7. dekatta en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (34). Mortalitesi değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde tüm safra yolları kanserleri için 1 yılda ortaya çıkan vaka sayısı 539 olup tüm kanserlerin %0,8' ini oluşturmaktadır (16).

### 2.3.2. Etiyoloji

Safra kesesi kanserinin etiyolojisi kolanjiokarsinom ile benzerdir ve kronik inflamasyonun bazı formları ile malign dönüşüm görülmektedir. Safra kesesinde kronik inflamasyonu oluşturan ise çok büyük oranda taş hastalığıdır. Safra kesesi kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %98'inde safra taşı mevcuttur. Safra kesesi taşları ve safra kesesi hastalığı bu tümörün patogenezinde rol oynamakla birlikte safra taşı olan hastaların sadece %0,3-%3'ünde safra kesesi kanseri ortaya çıkmaktadır.

Vaka kontrol çalışmalarında yaş, kadın cinsiyet ve hikâyesinde safra yolları ile ilgili problem olması risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Birçok kohort



çalışmada obezitenin safra kesesi kanseri için risk faktörü olabileceği belirlenmiştir, fakat bu safra taşı hastalığı ile paralellik göstermektedir. Helicobacter Billis ve Helicobacter pylori safra örneklerinde tespit edilmiştir ve safra yolu kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (altı kat daha yüksek bir risk ile) (61, 62). Diğer nadir risk faktörleri inflamatuvar bağırsak hastalığı ve polipozis kolidir. Yapılan geniş serideki çalışmalarda ailevi yatkınlık gösterilememiştir(63). Fakat DNA tamir yolu ile ilgili genlerdeki varyasyonun safra kesesi kanseri gelişiminde etkili olabileceği yönünde görüşler mevcuttur (64).

### 2.3.3. Patoloji

Safra kesesi kanserleri displaziden karsinoma insituya doğru bir ilerleme gösterirler. Safra kesesi kanseri vakalarının %90'ında safra kesesi epitelinde şiddetli displazi ve karsinoma insitu tanımlanmıştır. Öncül lezyondan karsinoma insituya ilerleme hızı 5 ile 15 yıl arasındadır (65). Benign adenomlar invaziv karsinomlar gibi taş hastalığı ile ilişkili değildirler. Bu nedenle karsinomların büyük çoğunluğu adenomlardan kaynaklanmamaktadır. Bununla birlikte invaziv karsinomların %19'u adenomatöz öge içerir. Papiller kanserler papiller adenomun malign dejenerasyonunu temsil edebilirler.

Safra kesesi tümörlerinin %60'ı fundus, %30'u korpus, %10'u boyundan köken alırlar. Hartman poşundan ve bacadan kaynaklananlar sistik kanalı ve ortak safra kanalını da infiltre ettiği için radyolojik ve klinik olarak hiler kolanjiokarsinomlardan ayırt edilemeyebilirler. İnfiltratif, nodüler ve papiller

olarak kategorize edilirler. En sık infiltratif formu görülür ve papiller form en iyi prognoza sahip olanıdır.

İnfiltratif tümörler safra kesesi duvarında kalınlaşma ve sertleşmeye yol açarlar ve bu bazen tüm safra kesesini kapsar. Bu tümörler kolesistektomi için kullanılan bir subserozal planda yayılırlar ve eğer kolesistektomi sırasında tümör tanımlanmamışsa bu plan ihlal edilir ve tümör hücreleri tüm peritoneal kaviteye ekilir. Nodüler veya kitle oluşturan safra kesesi kanserleri karaciğer veya safra kesesi duvarından komşu yapılara erken invazyonu gösterir. Papiller karsinomlar polipoid ve karnabahar şeklinde görünürler ve safra kesesi lümeninin duvarı minimal invaze ederek doldurabilirler.

Safra kesesi kanserinin en sık histolojik tipi adenokarsinomadır. Safra kesesi primer malign mezenkimal tümörleri; embriyonal rabdomiyosarkom, leiomyosarkom, malign fibröz histiyositom, anjiyosarkom ve Kaposi sarkomu olarak tarif edilmiştir. Diğer çok nadir tipleri ise karsinosarkom, karsinoid, lenfoma ve melanomdur. P53 invaziv karsinomlarda %92 oranında, karsinoma insituda %86 ve displastik epitelde %26 oranında izlenir (66). K-ras mutasyonu safra kesesi karsinomunda %39 oranında gösterilmiştir (67). Ayrıca bazı çalışmalarda b-RAF mutasyonu ve c-erB2 overekspresyonu da tespit edilmiştir (68, 69).

#### 2.3.4. Klinik

Safra kesesi kanseri hastalarının klinik görünümü kronik kolesistit ve biliyer kolit olarak tanımlanmıştır. Çoğu zaman safra kesesi taşı operasyonu

sırasında veya operasyon sonrası patoloji sonucu ile hastalar safra kesesi kanseri tanısı alırlar. 70 yaşın üzerinde kilo kaybı ve sürekli sağ üst kadrın ağrısı safra kesesi kanseri açısından bir belirti olabilir. Sarılık ve iştahsızlık ilerlemiş hastalık belirtisidir.

#### 2.3.5. Laboratuvar ve görüntüleme

Kolanjiokarsinomlarda olduğu gibi CA19-9 en iyi serum göstergesidir. 20 U/ml'nin üzeri tanı için %79 duyarlılığa, %79 özgüllüğe sahiptir. CEA'nin 4 ng/ml'nin üzerinde olması tanı için %93 özgüllüğe sahiptir fakat kanseri belirlemede sadece %50 duyarlılık mevcuttur. Aynı zamanda bazı küçük çalışmalarda CA 125 safra kesesi kanseri için uygun bir belirteç olarak bildirilmiştir (70). Yükselmiş alkalen fosfataz ve bilirubin düzeyleri ilerlemiş hastalıkta mevcuttur.

Ultrason genellikle safra kesesi kanseri tanısı için özgül olmamakla birlikte safra taşı ve safra kesesi kalınlaşmasını gösterir. Bilgisayarlı tomografi safra kesesi lümenini dolduran kitlesi olan hastaların %42'sinde, polipoid lezyonu olan hastaların %26'sında ve yaygın duvar kalınlaşması olan hastaların %6'sında tanı koydurucudur. Ancak patolojik olarak pozitif lenf nodlarının operasyon öncesi üçte biri BT ile tespit edilebilmiştir. Periportal ve peripankreatik lenf nodu olanlarda görüntüleme için endoskopik ultrasonografi faydalı olabilir. MRG tanı için faydalı olabilir, fakat MRCP ile çok daha detaylı bilgi sağlanabilir. PET taramaları ultrasonda şüpheli lezyonlar için 0.80 duyarlılık ve 0.82 bir özgüllük, 0.67 pozitif öngörü değeri ve 0.90 negatif öngörü değeri ile küçük çalışmalarda incelenmiştir.

### 2.3.6. Evreleme

Safra kesesi kanserlerinde prognostik öneme sahip patolojik ve klinik özellikleri dikkate alınarak birçok evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Tedavi sonuçlarını karşılaştırma amacıyla bu evreleme sistemlerini standardize etmek gereklidir. Literatürdeki ana evreleme sistemleri; modifiye Nevin system (71, 72), Japanese Biliary Surgical Society system (73), ve yeni revize edilen American Joint Committee on Cancer TNM staging system (74).

**Tablo 5.** Safra kesesi kanserleri için evreleme (AJCC 2010)

|                                                                                                           |            |            |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----|
| Tis: Karsinoma <i>in situ</i>                                                                             |            |            |    |
| T1: Tümör lamina propria ya da kas tabakası içindedir.                                                    |            |            |    |
| T1a: Tümör lamina propriayı invaze etmiştir.                                                              |            |            |    |
| T1b: Tümör kas tabakasını invaze etmiştir.                                                                |            |            |    |
| T2: Tümör perimuskuler bağ dokusunu invaze etmiştir.                                                      |            |            |    |
| T3: Tümör serozayı aşmış ve/veya karaciğeri ve/veya diğer bir komşu organı direkt invaze etmiş            |            |            |    |
| T4: Tümör karaciğer içi kan damarlarını tutmuş ya da karaciğer dışı organlara metastaz yapmıştır.         |            |            |    |
| N1 = Sistik kanal,ortak safra kanalı,hepatik arter ve/veya portal ven boyunva lenf nodu metastazı mevcut. |            |            |    |
| N2 = Periaortik,perikaval, süperior mezenterik arter ve/veya çölyak arter lenf nodu metastazı mevcut.     |            |            |    |
| Evre I                                                                                                    | T1         | N0         | M0 |
| Evre II                                                                                                   | T2         | N0         | M0 |
| Evre IIIA                                                                                                 | T3         | N0         | M0 |
| Evre IIIB                                                                                                 | T1–3       | N1         | M0 |
| Evre IVA                                                                                                  | T4         | N0-1       | M0 |
| Evre IVB                                                                                                  |            | N2         | M0 |
|                                                                                                           | Herhangi T | Herhangi N | M1 |

### 2.3.7. Tedavi

Toplumdaki safra kesesi taşı sıklığına bakıldığında safra kesesi kanseri sıklığı düşüktür, dolayısıyla kanser gelişimini önlemek için asemptomatik kolelitiazisi olan hastalara profilaktik kolesistektomi yapmak endike değildir. Bununla birlikte erken kanser tanısı koyabilmek için safra kesesi duvarında görülen herhangi bir anormallik ciddiye alınmalı ve ileri tetkik yapılmalıdır. Sadece erken tanı ve tedavi ile gidişatı değiştirilebilmektedir. Bazı risk faktörleri profilaktik kolesistektomi yapmayı endike kılabilir örneğin; pankreatikobiliyer kanal birleşme anormallikleri (75), Kuzey Hindistanlı kadın olmak (76), porselen safra kesesi.

Safra kesesi kanseri hastalarında lenfatik metastaz %91-%94 sıklıkta, hematojen metastaz %65-%82 sıklıkta ve periton yayılma %60 sıklıkta görülür (58, 77).

Safra kesesi kanser rezeksiyonu, daha önce basit kolesistektomi yapıp yapılmadığına, evre ve tümör lokalizasyonuna bağlıdır. T1 (evre IA) tümörler basit kolesistektomi ile tedavi edilebilirler. Evre IB, II ve seçilmiş evre III (T4N0) tümörler safra kesesi en blok rezeksiyon ile tedavi edilmelidir, bu da rejyonel lenf nodu ve karaciğer segment IV ve V'in birlikte çıkarılmasıdır. Evre IV tümörlerde yalnızca rahatlatıcı tedaviler uygulanır.

Kolanjiokarsinomlardaki gibi safra kesesi kanserinde de birincil tedavi ameliyattır ve operasyon sonrası radyoterapiyi düzenlemek zordur. Hastalığın tamamının rezeksiyonu muhtemelen iyi palyasyon sağlar, ancak genellikle mümkün değildir. Eksternal radyoterapi, brakiterapi ve IORT uygulanabilir.

Metastatik safra kesesi kanserlerinde ortalama sağ kalım 2-4 ay, 1 yıllık sağ kalım ise %5'tir. Bu hastalarda ağrı kesilmesi, safra akımının sağlanması ve intestinal obstriksiyonun önlenmesi gibi palyatif tedaviler yapılmalıdır.

Ameliyat edilemeyen hastalarda kemoterapi palyatif olarak kullanılabilir. Klinik çalışmalar safra kesesi ve safra yolları kanserlerini birlikte gruplandırmışlardır. 103 örneklı bir klinik analizde göre diğer safra yolları kanserleri ile karşılaştırıldıklarında safra kesesi kanserlerinin kemoterapiye daha iyi yanıt verdikleri ancak daha düşük bir ortalama sağ kalıma sahip oldukları gösterilmiştir (78). Kemoterapi önerileri daha önce bahsedildiği gibi safra yolları kanserleri ile benzerdir ve yeni referans uygulamalar gemitabin ve sisplatin içeriklıdir (79). Ancak yakın zamanda yapılan bir randomize çalışmada florourasile karşı gemitabin-oksaliplatin kombinasyonun bu hastalıkta daha faydalı olduğu gösterilmiştir. Kombinasyon kemoterapisi alan hastaların sağ kalımı 9,5 ay iken diğer koldakilerin sağ kalımı bunun yaklaşık yarısı kadardır (80).

## **2.4. Hepatit B ve C Enfeksiyonları**

### **2.4.1. Hepatit B**

Hepatit B virüsü, başlıca parenteral yolla ya da çok yakın kişisel temasla yayılmaktadır. Güneydoğu Asya, Çin ve aşağı Sahra Afrika'sı gibi dünyanın birçok ülkesinde endemik olup, daha az oranda Hindistan'da ve Ortadoğu'da ortaya çıkmaktadır. Birleşik devletlerde Hepatit B akut hepatitin en sık nedeni olup, kronik enfeksiyon nüfusun %0,5'inde gözlenmektedir. Son yıllarda ülkemizin tümünü kapsayan bazı önemli epidemiyolojik çalışmalar

gerçekleştirilmiştir. Ülke genelini kapsayan toplum tabanlı bir viral hepatit prevalans çalışması olan ve Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada 18 yaş üzeri 5471 kişiye ulaşılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde HBsAg pozitifliği %4, anti-HBc total pozitifliği %30,6, anti-HBs pozitifliği ise %32 olarak saptanmıştır. HBsAg pozitifliğinin batı bölgelerinde daha düşük olduğu ama İç Anadolu, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde belirgin olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca HBsAg pozitifliğinin yaşla artış gösterdiği de belirlenmiştir (81).

Hepatit B'nin kaynağı hakkındaki araştırmalara göre, erişkin olguların çoğu seksüel ya da parenteral temas sonucu ortaya çıkmaktadır. Hepatit B, enjeksiyon yoluyla madde kullanıcılarında, çok eşli seksüel yaşıntısı olan heteroseksüeller ile homoseksüel erkekler arasında sık görülmektedir. Kan bağışlarının Hepatit B yüzey antijeni(HBsAg) ve Hepatit B çekirdek antijeni (anti-HBc) yönünden rutin olarak taranması nedeniyle, bugün artık kan transfüzyonu ve plazma ürünleri yoluyla enfeksiyon nadiren gözlenmektedir. Hepatit B'nin anneden bebeğe geçişi de diğer önemli bir bulaşma yoludur. Gebe kadınlarda rutin tarama ve yeni doğana profilaksi uygulaması önerilmektedir. Ayrıca bulaşma yolu iyi anlaşılamasa da Hepatit B'nin aile içi yayılımı oluşabilmektedir (82).

HBV, Hepadnaviridae (Orthohepadnavirus sınıfı) ailesine ait çift katlı, zarflı bir DNA virüsüdür. Viral genom 3,2 kb uzunluğunda, kısmen çift zincirli DNA'dan oluşmaktadır. Bu genom, HBsAg (S geni), HBcAg (C geni), HBV polimeraz (P geni) ve transaktivasyon fonksiyonu olduğu düşünülen küçük bir proteini (X geni, HBxAg) kodlayan, kısmen birbiri üzerine geçmiş dört adet açık

okuma çerçevesine sahiptir. Virüs sadece insan ve bazı maymunları enfekte etmekte ve esas olarak hepatositlerde olmak üzere, daha az miktarda kök hücre, pankreas, kemik iliği ve dalakta da replike olmaktadır. Akut ve kronik enfeksiyon sırasında Hepatit B'li hastaların serumlarında bol miktarda HBsAg bulunmaktadır. Kendini sınırlayan akut bir Hepatit B enfeksiyonunun tipik seyri 30-150 günlük bir kuluçka dönemiyle başlamaktadır. Bu dönemde HBsAg, HBeAg ve HBVDNA serumda saptanmaya başlamakta ve titrasyonları giderek artmaktadır (82).

Kronik Hepatit B tanısından genellikle kronik hepatitli bir hastanın serumunda HBsAg saptanması ile şüphe edilir ve serumda HBVDNA veya karaciğerde Hepatit B kor antijeni (HBcAg) saptanarak tanı doğrulanır. Kronik Hepatit B'li hastaların çoğunda aynı zamanda yüksek oranda viral replikasyonu gösteren Hepatit B e antijeni (HBeAg) de bulunur. Kimi hastalarda aktif karaciğer hastalığı ile serumda HBsAg ve yüksek oranda HBVDNA bulunurken HBeAg saptanamaz. Bu hastalarda genellikle HBeAg oluşturmayan ancak etkin bir şekilde replike olan mutant ve patojenik bir HBV bulunmaktadır (82).

Kronik Hepatit B'deki hasarın ve patogenezin immünolojik olduğu, hastalığın ağırlığı ve seyriyle serumdaki virüs veya karaciğerdeki antijen düzeyleri arasında uyumsuzluk olmasının nedeninin de bu olduğuna inanılmaktadır. Antijene özgül sitotoksik T hücreleri aracılığıyla hücresel hasarın olduğu ve bu hücrelerin viral temizlenmeyi sağladığına inanılmaktadır. Sitotoksik CD8 + T lenfositleri (CTL) immun cevabın kaskadını başlatır, makrofajlar aracılığı ile enfekte hücreleri öldürür ve aynı zamanda sitokin üretirler



(TNF-alfa, IFN-gama). T hücre cevaplarının baskılandığı hastalarda yüksek viremi daha fazla gözlenmektedir (83). Hepatit B kor antijenine karşı CD4+ T lenfositlerinin cevabı oluşur. Aynı zamanda HBsAg ve HBeAg de CTL'lerin tanınması için birer hedeftir.

Kronik Hepatit B'nin belli başlı iki klinik formu vardır; serumda HBsAg, HBeAg ve yüksek HBVDNA düzeylerinin olduğu tipik HBeAg pozitif kronik Hepatit B ve daha az karşılaşılan HBsAg ve anti-HBe'nin bulunduğu HBeAg negatif form. HBeAg negatif kronik Hepatit B'li hastalarda genellikle orta derecede yüksek veya dalgalanmalar gösteren serum HBVDNA düzeyleri mevcuttur. Kronik Hepatit B'nin bu formu HBsAg'nin serumda bulunmaya devam ettiği ancak aktif karaciğer hastalığının bulunmadığı minimum düzeyde viral replikasyonun olduğu ve replikasyonun tespit dilemediği inaktif HBsAg taşıyıcılığı durumundan ayırt edilmelidir; inaktif taşıyıcılık durumunda 10<sup>6</sup> viral kopya /ml düzeyine duyarlı olan konvansiyonel hibridizasyon yöntemleri kullanılarak HBVDNA saptanamaz (82).

#### 2.4.2. Hepatit C

Hepatit C esas olarak paraenteral yolla yayılmaktadır. Enjeksiyon yoluyla madde kullanıcıları ile çoklu parenteral kullanıma maruz kalan hastalar en yüksek riske sahip gruplardır. Hepatit C'nin seksüel yolla bulaşması mümkündür ancak sık değildir. Anneden bebeğe bulaşma, çoğu kez serumda yüksek HCV-RNA düzeyine sahip anneler olmak üzere, ortalama %5 oranında ortaya çıkmaktadır. HCV'nin diğer potansiyel kaynakları ise kazayla iğne batması ile hem tekrar

kullanılabilen iğne ve enjektörlere bulaşma, hem de bunların uygunsuz sterilizasyonudur. Anti-HCV'nin rutin taranmasının başlamasından bu yana post-transfüzyon Hepatit C nadiren gözlenmektedir (84).

HCV, Flaviviridea (Hepacivirus sınıfı) ailesine ait bir RNA virüsüdür. HCV dolaşımında çift katlı, zarflı ve 50-60 nm çapında bir virüs olarak bulunmaktadır. Genom pozitif zincirli ortalama 9,6 kb uzunluğunda bir RNA molekülüne sahiptir.

Akut Hepatit C'nin klinik seyri 15 ila 120 gün (ortalama 50) arasında değişen bir kuluçka döneminden sonra başlamaktadır. HCV-RNA, kuluçka dönemi esnasında sıklıkla bulaşmadan 1-2 hafta içinde, reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi duyarlı yöntemlerle saptanabilir.

Kronik Hepatit C'de viral persistans ve karaciğer hasarının patogenezi bilinmemektedir, ancak sitotoksik T lenfositleri aracılı yanıt muhtemelen önem taşımaktadır. Genel olarak karaciğer hasarının derecesi virüs düzeyi veya genotipi ile ilintili görünmese de enfeksiyonun süresi ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bununla beraber kimi bireyler HCV ile on yıllar boyunca etekte kalıp karaciğer biyopsilerinde minimal değişiklikler gösterebilir (84).

Kronik Hepatit C'nin tipik seyrinde HCV RNA, virüsün alınmasından sonra pozitif olur ve akut hastalık sırasında ve sonrasında varlığı korunur. Anti-HCV böbrek yetmezliği olan, bağışıklık sistemi baskılanmış, hipogammaglobulinemi veya agammaglobulinemisi olan hastalarda tespit edilemeyebilir.

Türkiye genelinde böbrek hastalarında (hemodiyaliz, periton diyalizi, organ nakli yapılan hastalar) hepatit serolojisi ile ilgili olarak 2010 yılı sonunda

yapılan bir değerlendirmede anti-HCV pozitiflikleri hemodiyaliz hastalarında %8.5, Periton diyalizi hastalarında %4.5, böbrek nakli hastalarında ise %8.4 olarak bildirilmiştir (85).

Ülke genelindeki epidemiyolojik çalışmalar açısından ise TKAD tarafından 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen çalışmada 5471 kişide anti-HCV pozitifliği %0,95 olarak saptanmıştır (81).

#### 2.4.3. Viral Hepatit ve Kanseri İlişkisi

Birçok epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalardan gelen kanıtlar, bütün kanserlerin %15-20 kadarının kronik enfeksiyonla bir şekilde bağlantılı olduğunu göstermiştir. Özellikle bulaşıcı patojenler arasında bulunan birkaç virüsün onkogenik olduğu bilinmektedir. Hepatit B ve C virüsleri hepatosellüler karsinom(HCC) için güçlü ve iyi bilinen risk faktörleridir (86-88), ayrıca bazı non-Hodgkin lenfomalarda (89, 90) ve benzer şekilde kolanjiokarsinomlarda (91) da risk faktörü oldukları görülmüştür. Virüslerin patojenik mekanizmalarından biri olan karsinogenezi başlatabilmeleri, kronik enfeksiyon bölgelerinde sürekli lokal inflamatuvar durum geliştirerek olur (92). Tümöral gelişimin başlaması ve progresyonunda inflamasyonun rolü bazı örneklerle daha önce dökümanite edilmiştir; örneğin; inflamatuvar bağırsak hastalığının kolorektal kansere öncü olması, Barret ösofagusun özafagial adenokarsinom için öncü lezyon olması; kronik hepatitin HCC'ye neden olması gibi. Bazı virüsler de inflamatuvar sürecin gelişmesinde anahtar role sahiptir. Her ne kadar şimdiye kadar kronik enfeksiyonların pankreatik kanser ve kolanjiokanser yaptığı ortaya konulmamış

olsa da, birçok virüsün pankreası ve safra yollarını infekte edebildiği ve akut pankreatite ve enfeksiyona yol açtığı bilinmektedir (93, 94).

HBV ve HCV enfeksiyonlarının farklı şiddette ve paternde nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı yaptığı iyi bilinmektedir. Sürekli karaciğer hasarı siroz, HCC ve hepatik yetmezlik için yüksek bir risk faktörüdür. Her ne kadar karaciğer her iki virüs için ana hedef organ olsa da son yıllarda bazı çalışmalarda kronik viral hepatit sırasında pankreatik hastalıkların sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik HBV ve HCV enfeksiyonu olan veya ilerleyici viral hepatik hastalığı olan hastaların önemli bir yüzdesinde, serum pankreatik enzimlerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Her iki virüsün antijenleri ve replikatif sekansları böbrek, deri, meme, safra ve pankreas gibi ekstra hepatik doku örneklerinde gösterilmiştir (8, 9). Ekstrahepatik hastalık tablolarından vaskülit, deri ve böbrek hasarı bazı HBV ve HCV pozitif hastalarda rapor edilmiştir. Ayrıca pankreas ve karaciğer anatomik olarak ortak kan damarlarını ve safra kanallarını paylaşırlar, bu da pankreası hepatit virüsü yerleşmesi için potansiyel organ yapmaktadır.

Kolanjiokarsinom ile viral hepatit arasındaki ilişki de tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat bazı hipotezler mevcuttur. HBV viral nükleik asitleri ve proteinleri kolanjiokarsinomlu dokularda tespit edilmiştir (95, 96). HBV X geni tarafından kodlanan HBx proteini kolanjiositlerde tümörögenezsin oluşmasını sağlayan human telemoreaz revers transkriptaz (HTERT)'ın transkripsiyonunu artırır (97). Sürekli hücre çoğalmasını, hücre mikro çerçevesinde inflamatuvar hücrelerin, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve DNA hasar ajanlarının artmasını

sağlar ve böylece hücrelerde malign dönüşüm ve kalıcı genetik değişiklik ortaya çıkar (98). Hepatositler ve kolanjiositler aynı progenitör hücreden köken almaktadırlar. Dolayısıyla eğer HBV hepatositlerde malign dönüşüm ile HCC gelişimini sağlıyorsa kolanjiokarsinom gelişiminde de yer almalıdır.

Ayrıca HCVRNA İKK dokusunda tespit edilmiştir ve ICC için risk faktörü olduğu düşünülebilir. Bazı kanıtlar da gösteriyor ki; HCV kor proteini hiler kolanjiokarsinom hücrelerinde çoğalıyor ve apoptozisi baskılıyor (99).

Pankreas kanseri ve kolanjiokanserler her ne kadar az sıklıkta görülen kanserler olsa da oldukça agresif seyirli kanserlerdir. Dolayısıyla bu kanserlerin etioloji ve patogeneizlerini bilmek son derece önemlidir. Bu konu ile ilgili daha önce yapılmış bazı çalışmalarda; Pankreas adenokanseri ile HBV ve HCV enfeksiyonlarının ilişkili olduğu bulunmuştur (100-102). Ayrıca çok yakın zamanda kolanjiokarsinom ile hepatit virüslerinin ilişkili olabileceğini gösteren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (5-7, 43, 44, 103-118). Bu ilişkiyi anlamak bu hastalarda virüs tedavisi ve hastalığın önlenmesini sağlamak açısından önemli olacaktır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, geriye dönük olarak tasarlanmış ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) 9.12.2013 tarihli Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır.

#### **3.1. Hastalar**

Çalışmaya 2005 ve 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tanı, tedavi ve takip işlemleri yapılan, biyopsi ya da cerrahi işlem yapılarak doku tanısı konulmuş olan pankreas, safra kesesi ve safra yolları kanserli toplam 206 erişkin onkoloji hastası dâhil edildi. Kontrol grubu olarak 2013 yılında Ankara ilinde Türk Kızılay'ına başvuran kan vericileri; toplam 94961 sağlıklı kişi dâhil edildi. Kan vericilerine başvuru esnasında kan vermeden önce; daha önce kan bağışı yapıp yapmadığı, kan transfüzyon öyküsü, daha önceki hepatit öyküsü, birlikte yaşadığı kişilerde hepatit varlığı, son 12 ay içerisinde diş tedavisi, kolonoskopi, endoskopi, ameliyat olup olmadığı, şüpheli cinsel ilişkisi olup olmadığı, bir başkasının kanı ile temas varlığı, dövme, akupunktur, botoks, cilt deldirme, saç ekimi ve estetik müdahaleler yaptıırıp yaptırmadığı ile ilgili sorular sorulmaktadır.

#### **3.2. Dışlama Kriterleri**

Çalışmaya herhangi bir sebeple hastanemiz takibinden çıkan, verilerine ve dosyasına ulaşılamayan hastalar dâhil edilmedi.

### **3.3. Çalışma Planı**

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, Hepatit B ve C pozitifliği, karaciğer fonksiyon testleri, tümör belirteçleri, diyabet ve hipertansiyon varlığı, sigara ve alkol kullanımı verileri kayıt edildi. Kontrol grubundaki kan vericilerinin Hepatit B ve C enfeksiyon pozitifliği kayıt edildi.

### **3.4. İstatiksel Analiz**

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, median [minimum – maksimum] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Yaş bakımından tanı grupları arasında farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasında ilişki olup olmadığı ise ki kare testi veya Fisher kesin test ile gösterildi. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 206 tane hasta dâhil edildi. Tüm hastaların 78'i (%37,9) kadın, 128'i (%62,1) erkekti.

Bu hastalar pankreas, kolanjioselüler kanser (intrahepatik safra yolları ve ekstrahepatik safra yolları kanseri) ve safra kesesi kanseri olarak gruplandırıldı. 146 (%70,9)'sı pankreas kanseri, 36 (%17,5)'sı kolanjioselüler kanser ve 24(%11,7)'ü safra kesesi kanseriydi.

Tüm hastaların yaşları 29 ile 87 arasında değişmekte olup; ortalama yaş  $59,04 \pm 11,07$  yıl idi.

Hastaların genel özellikleri aşağıdaki tablolarda anlatılmıştır.

**Tablo 6.** Hastaların hastalıklarına göre yaş dağılımı

|                                | n (%)      | Ortalama $\pm$ SS  | Minimum-Maksimum |
|--------------------------------|------------|--------------------|------------------|
| <b>Pankreas</b>                | 146 (70,9) | $58,97 \pm 11,837$ | 30-87            |
| <b>Kolanjioselüler kanser</b>  | 36 (17,5)  | $58,08 \pm 9,204$  | 29-75            |
| a) İntrahepatik safra yolları  | 21         | $58,86 \pm 10,278$ | 29-75            |
| b) Ekstrahepatik safra yolları | 15         | $57 \pm 7,663$     | 46-72            |
| <b>Safra kesesi</b>            | 24 (11,7)  | $61,75 \pm 8,440$  | 43-72            |
| <b>Total</b>                   | 206 (100)  | $59,14 \pm 11,07$  | 29-87            |



**Tablo 7.** Hastalıkların cinsiyete göre dağılımı

| Cinsiyet             | Pankreas | Kolanjiosellüler<br>kanser | Safra kesesi | Total |
|----------------------|----------|----------------------------|--------------|-------|
| <b><i>Kadın</i></b>  |          |                            |              |       |
| n                    | 52       | 14                         | 12           | 78    |
| Cinsiyet %           | 66,7     | 17,9                       | 15,4         | 100   |
| Hastalık %           | 35,6     | 38,9                       | 50           |       |
| <b><i>Erkek</i></b>  |          |                            |              |       |
| n                    | 94       | 22                         | 12           | 128   |
| Cinsiyet %           | 73,4     | 17,2                       | 9,4          | 100   |
| Hastalık %           | 64,4     | 61,1                       | 50           |       |
| <b><i>Toplam</i></b> |          |                            |              |       |
| n                    | 146      | 36                         | 24           | 206   |
| Cinsiyet %           | 70,9     | 17,4                       | 11,7         | 100   |
| Hastalık %           | 100      | 100                        | 100          | 100   |

206 hastanın tanı anındaki karaciğer fonksiyon testleri; AST, ALT, ALP, GGT, BİLİRUBİN ve tümör belirteçlerinden CEA19-9 ve CEA test sonuçlarına bakılmıştır. Bakılan AST değeri ortalama  $59,9 \pm 94$  U/L, ALT değeri ortalama  $68 \pm 101$  U/L, ALP değeri ortalama  $265 \pm 245$  U/L, GGT değeri ortalama  $278 \pm 391$  U/L, LDH değeri ortalama  $275 \pm 212$  U/L, total bilirubin ortalama  $2,6 \pm 4,8$  mg/dl olarak bulundu. AST değeri  $87(\%42,7)$  hastada 37 U/L 'nin üzerinde, 114 ( $\%55,3$ ) hastada 37 U/L'nin altında, ALT değeri 83 ( $\%40,3$ ) hastada 42 U/L'nin üzerinde, 118 ( $\%57,3$ ) hastada 42 U/L'nin altında, ALP 141 ( $\%68,4$ ) hastada 120 U/L'nin üzerinde, 58( $\%28,2$ ) hastada 120 U/L'nin altında, GGT 140 ( $\%68,0$ ) hastada 64 U/L'ün üzerinde, 57( $\%27,7$ ) hastada 64 U/L'ün altında, LDH 76 (36,9) kişide 250 U/L'nin üzerinde, 111 ( $\%59,4$ ) kişide 250 U/L'nin altında, total bilirubin 7 mg/dl ( $\%3,5$ ) hastada 15'den büyük, 192 ( $\%96,5$ ) hastada 15'den küçük bulunmuştur.

Hastaların tanı esnasında CEA değerleri ortalama;  $30,4364 \pm 117,29071$  ng/ml. 36 tane (%19,7) sinde 10'un üzerinde, 147(%80,3)'sinde 10 ng/ml'un altında bulundu. CA19-9 ortalama  $1920 \pm 6504,53$  u/ml. 115 tane(%60,8)'sinde 37 u/ml'den büyük, 74 tane(%39,2)'sinde 37 u/ml'den küçük olarak bulunmuştur.

**Tablo 8.** Hastaların biyokimyasal değerleri

|                               | Ortalama  | Std. Sapma | Minimum-Maksimum |
|-------------------------------|-----------|------------|------------------|
| <b>CA199 (u/ml)</b>           | 1920,8923 | 6504,53216 | 0,70 - 67400,00  |
| <b>CEA(ng/ml)</b>             | 30,4364   | 117,29071  | 0,50 – 971,00    |
| <b>AST(u/l)</b>               | 59,93     | 94,499     | 8 - 905          |
| <b>ALT(u/l)</b>               | 68,15     | 101,488    | 4 - 764          |
| <b>ALP(u/l)</b>               | 265,3166  | 245,79789  | 37,00 - 1488,00  |
| <b>GGT(u/l)</b>               | 278,3299  | 391,52216  | 9,00 - 2493,00   |
| <b>LDH(u/l)</b>               | 275,4652  | 335,56656  | 46,00 - 4500,00  |
| <b>Total Bilirubin(mg/dl)</b> | 2,6337    | 4,88240    | 0,10 - 38,00     |
| <b>Direkt bilirubin</b>       | 1,7254    | 3,45958    | 0,05 - 25,00     |

206 hastanın tanı esnasında diyabet, hipertansiyon ve metastaz varlığı ve hastaların sigara ve alkol kullanımlarının olup olmadığına bakılmıştır. 99(%49,3) 'ünde metastaz mevcut, 66 (%32,8) hastada diyabet mevcut, 65 (%32,3) hastada hipertansiyon mevcut olarak bulundu. Hastaların 7(%3,7) tanesi alkol kullanıyordu ve 54 (%28,4) 'ü sigara kullanıyordu.

**Tablo 9.** Hastaların metastaz, ek hastalık ve alışkanlıkları

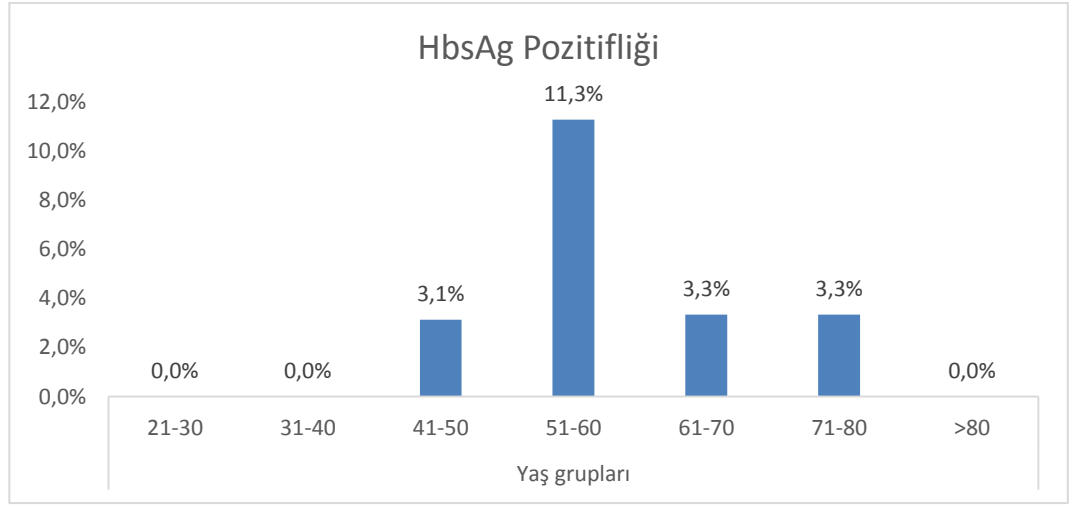
|                 | <b>Diyabet<br/>olması</b> | <b>Hipertansiyon</b> | <b>Alkol<br/>Kullanımı</b> | <b>Sigara<br/>Kullanımı</b> | <b>Metastaz<br/>varlığı</b> |
|-----------------|---------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Evet (%)</b> | 66 (32,8)                 | 65 (32,3)            | 7 (3,7)                    | 54 (28,4)                   | 99 (49,3)                   |
| <b>Hayır(%)</b> | 135 (67,2)                | 136 (67,7)           | 183 (96,3)                 | 136 (71,6)                  | 102 (50,7)                  |

HbsAg pozitif hastalar ile HbsAg negatif hastaların biyokimyasal değerlerinin ve diğer özelliklerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Hastaların cinsiyet, metastaz, sigara ve alkol kullanımı ve ek hastalık durumları ile HbsAg pozitifliği arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca tümör belirteçlerinde CA19-9 değeri HBsAg pozitifliği olan 11 hastadan 10'unda 37U/L'den büyük bulunmuştur ( $p < 0,053$ ), CEA değeri HbsAg pozitifliği olan 10 hastadan 7'sinde 10 ng/ml'den küçük bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Diğer biyokimyasal belirteçler (AST, ALT, ALP, GGT, Total bilirubin) ile HbsAg pozitifliği arasında da bir ilişki bulunmamıştır. Aşağıdaki tabloda bu sonuçlar özetlenmiştir.

**Tablo 10.** HbsAg pozitif hastalar ile negatif hastaların biyokimyasal ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

|                                     | HbsAg pozitif<br>n (%) | HbsAg negatif<br>n (%) | P-değeri |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| <b>Tanı;</b>                        |                        |                        |          |
| Pankreas                            | 9(75)                  | 137(70,6)              | 0,082    |
| İntrahepatik safra yolları kanseri  | 3(25)                  | 18 (9,3)               |          |
| Ekstrahepatik safra yolları kanseri | 0(0)                   | 15 (7,7)               |          |
| Safra kesesi                        | 0(0)                   | 24 (12,4)              |          |
| <b>Cinsiyet;</b>                    |                        |                        |          |
| Kadın                               | 4 (33)                 | 74 (38,1)              | 1,000    |
| Erkek                               | 8 (66,7)               | 120 (61,9)             |          |
| <b>CA-19-9 (U/ml);</b>              |                        |                        |          |
| < 37                                | 1 (9,1)                | 73 (41)                | 0,053    |
| ≥ 37                                | 10 (90,9)              | 105 (59)               |          |
| <b>CEA(Ng/ml);</b>                  |                        |                        |          |
| < 10                                | 7 (70)                 | 140 (80,9)             | 0,415    |
| ≥ 10                                | 3 (30)                 | 33 (19,1)              |          |
| <b>Ast(U/L);</b>                    |                        |                        |          |
| < 37                                | 5 (41,7)               | 109 (57,7)             | 0,433    |
| ≥ 37                                | 7 (58,3)               | 80 (42,3)              |          |
| <b>Alt(U/L);</b>                    |                        |                        |          |
| < 42                                | 7 (58,3)               | 111(58,7)              | 1,000    |
| ≥ 42                                | 5 (41,7)               | 78 (41,3)              |          |
| <b>Alp(U/L);</b>                    |                        |                        |          |
| < 120                               | 3 (25)                 | 55 (29,4)              | 1,000    |
| ≥ 120                               | 9 (75)                 | 132 (70,6)             |          |
| <b>Ggt(U/L);</b>                    |                        |                        |          |
| < 64                                | 2 (16,7)               | 55 (29,7)              | 0,514    |
| ≥ 64                                | 10 (83,3)              | 130 (70,3)             |          |
| <b>Ldh(U/L);</b>                    |                        |                        |          |
| < 250                               | 4 (36,4)               | 107 (60,8)             | 0,125    |
| ≥ 250                               | 7 (63,6)               | 69 (39,2)              |          |
| <b>Total Bilirubin(mg/dl)</b>       |                        |                        |          |
| < 15                                | 11 (91,7)              | 181 (96,8)             | 0,357    |
| ≥15                                 | 1 (8,3)                | 6 (3,2)                |          |
| <b>Metastaz;</b>                    |                        |                        |          |
| Var                                 | 6 (50)                 | 96 (50,8)              | 1,000    |
| Yok                                 | 6 (50)                 | 93 (49,2)              |          |
| <b>Diyabet Mellitus</b>             |                        |                        |          |
| Var                                 | 5 (41,7)               | 61 (32,3)              | 0,534    |
| Yok                                 | 7 (58,3)               | 128 (67,7)             |          |
| <b>Hipertansiyon</b>                |                        |                        |          |
| Var                                 | 4(33,3)                | 61 (32,3)              | 1,000    |
| Yok                                 | 8(66,6)                | 128 (67,7)             |          |
| <b>Alkol</b>                        |                        |                        |          |
| Var                                 | 2 (20)                 | 5 (2,8)                | 0,046    |
| Yok                                 | 8 (80)                 | 175 (97,2)             |          |
| <b>Sigara</b>                       |                        |                        |          |
| Var                                 | 3 (30)                 | 51 (28,3)              | 1,000    |
| Yok                                 | 7 (70)                 | 129 (71,7)             |          |

Ayrıca çalışmamızda HbsAg pozitifliğinin yaş ile ilişkisine bakılmıştır. HbsAg pozitifliği olan hastaların büyük çoğunluğu %11,3'ü 51-60 yaş arasındadır.



**Şekil 3.** HbsAg pozitif hastaların yaş dağılımı

Bütün hastalara bakıldığında 206 hastanın 12 (%5,8)'sinde HbsAg pozitif bulunmuştur. Kontrol grubunda HbsAg pozitifliği %0,33'tür p değeri < 0,001'dir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Pankreas kanseri olan 146 hastadan 9 (%6,2) hastada HbsAg pozitifliği saptanmış olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (94761 %0,33 HbsAg pozitifliği) p değeri < 0,001 olarak, diğer gruplarda (intrahepatik, ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi kanseri) toplam 60 hastadan 3 'ünde (%5) olarak bulunmuş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında p <0,001 olarak bulunmuştur. Bu 3 hasta İntrahepatik safra yolları kanseri grubundandır. Ekstrahepatik safra

yolları kanseri ve safra kesesi kanseri olan hastaların hiçbirinde HbsAg veya Anti-HCV pozitifliği saptanmamıştır.

Bütün hastalardan sadece 1 tanesinde Anti-HCV pozitif olarak bulunmuştur. (%0,5) kontrol grubunda ise %0,0084 oranındadır.

Hastaların hiçbirinde HIV pozitifliği tespit edilmemiştir.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pankreas kanseri en ölümcül kanserlerden biridir ve birçok risk faktörü bildirilmiştir. Yaş, sigara içiciliği, obezite, diyabet ve kronik pankreatit risk faktörleri arasında sayılmaktadır (2, 119-121). Çalışmamızda HbsAg taşıyıcılığının ve anti-HCV pozitifliğinin pankreas kanseri ve kolanjiyelüler kanser gelişimindeki rolünü inceledik. Daha önce yapılmış birçok çalışmada HBV'nin pankreasta çoğalabildiği gösterilmiştir. Bu çoğalmanın kanıtları şu şekillerde olabilir; 1- Akut ve kronik Hepatit B enfeksiyonu olanlarda HbsAg'nin pankreatik sıvıda tespit edilmiş olması (10), 2- Pankreas asiner hücre sitoplazmalarında HbsAg ve HBV kor antijenin tespit edilmesi (122), 3- HBV ile enfekte hastaların HBV DNA'larının pankreas dokusunda ve pankreastan karaciğere metastazı olan hastalarda karaciğerde entegre olduğunun gösterilmesi (123), 4-Karaciğer nakli yapılmış olan HBV pozitif hastalarda organ nakli sonrası reinfeksiyon ve rekürrens görülmesi ekstrahepatik dokuların virüs için rezervuar olduğunu destekler (124-126). Ayrıca, kronik viral hepatitin pankreas ekzokrin fonksiyonunu bozması ile ilgili bazı klinik gözlemler vardır. Özellikle HBV ile enfekte hastalarda serum ve idrar pankreatik enzim seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (127, 128). Akut pankreatitin fulminan, akut ve kronik viral hepatitin ekstrahepatik görünümü veya komplikasyonu olabileceği bildirilmiştir (129-132). Ayrıca HCV'nin de ekstrahepatik dokularda çoğalabildiği bilinmektedir. Özellikle ters transkriptaz zincir reaksiyon(RT-PCR) analizi ile HCV-RNA ve virüsün

replikatif formları farklı organlarda; örneğin lenf nodu, tiroit, dalak, over, uterus ve pankreasta da tanımlanmıştır (133-135).

Hassan MM ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada HBV enfeksiyonu ve pankreas kanseri arasında ilişki saptanmıştır. HCV ile pankreas kanseri arasında ilişki bulunamamıştır (136). El-Serag ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise HCV enfeksiyonunun pankreas kanser riskini zayıf düzeyde ( $OR=1,23$ ) arttırabileceği bulunmuştur. (44). Ayrıca S.Fiorino ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta analizde HBV ve HCV enfeksiyonunun pankreas kanseri ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur. (1)

Bizim çalışmamızda ise 146 pankreas kanserli hastanın 9'unda HbsAg pozitif bulunmuştur ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pankreas kanseri ile HbsAg pozitifliğinin ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Pankreas kanserinin ayrıca yaş ile bir artış gösterdiği ortaya konulmuştur. Hassan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada HbsAg negatif, HbcAg (kor antijen) pozitif, yani geçirilmiş hepatiti olanlarda da pankreas kanserinde genel bir risk artışı saptanmış (44). Bizim çalışmamızda bu antijen hastalarda bakılmadığı için ilişki ortaya konulamadı. Pankreas kanserli hastalarda HbsAg pozitifliğinin tanı anında metastatik hastalık, diyabet, hipertansiyon, tümör belirteçleri, sigara ve alkol içiciliği, başlangıç karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ile ilişkisi saptanamadı. Gonzales ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da AST ve ALT yüksekliğinin HbsAg pozitif pankreas kanserli hastalarla ilişkisi bulunamamıştır (137). Ayrıca çalışmamızda 206 hastadan yalnızca 1 tanesinde anti-HCV pozitifliği saptanmıştır



ve bu da pankreas kanserli bir hastadır. Herhangi bir ilişki tanımlayabilmek için daha fazla hasta sayısına ihtiyaç vardır.

İntrahepatik ve ekstrahepatik kolanjiyosellüler kanserler çok kötü prognoza sahip, ortalama sağ kalımı 24 aydan düşük kanser türüdürler. HBV'nin İKK'ye sebep olabilme mekanizması henüz detaylı olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde daha önce yukarıda da bahsedilen mekanizmalarla(sürekli DNA hasarı, hücre mikro çerçevesi bozulması, sürekli inflamasyon) kolanjiyosellüler kanser ve viral hepatit ilişkisine yönelik hipotezler mevcuttur.

Kolanjiyosellüler kanser ile ilgili kesin olmayan birçok risk faktörü tanımlanmakla birlikte hepatit virüs enfeksiyonu ile ilişkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu hem halk sağlığı için hem de hastalık önleme ve viral tedavide önemlidir. Amerika (43, 44, 107, 108), İtalya (6) ve Japonya'da (112) yapılan kohort ve vaka kontrol çalışmalarına göre HCV enfeksiyonun İKK gelişiminde rol oynayabileceği bulunmuştur, ancak HBV enfeksiyonu hastalıkla ilgili bir risk faktörü olarak görülmemiştir. Bunun aksine yakın zamanda HBV'nin yüksek prevalansı olan Çin'de yapılan çalışmalarda (7, 103-106, 109) HBV'nin İKK gelişiminde güçlü bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde Japonya'dan yapılan bir kohort çalışmada Hepatit B yüzey antijeni pozitif olan kişilerde anlamlı olarak İKK riskinin arttığı gösterilmiştir (113). Buna ek olarak yakın zamanda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; HBV enfeksiyonu ve Ekstrahepatik kolanjiokarsinom riski arasındaki ilişki tutarsızdır (107, 109, 117). Bizim çalışmamızda ise kolanjiyosellüler kanser ile HbsAg pozitifliğinin ilişkili

olduğu bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Fakat kolanjiyosellüler kanserli hastaların hiç birinde anti-HCV pozitifliği bulunamamıştır.

HBV ve HCV pozitif olan hastalarda İKK gelişim mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. HBV ve HCV enfeksiyonları karaciğerde kronik enfeksiyona sebep olmaktadır. Aslında kronik inflamasyon ve kanser yakından ilişkilidir. Bu bağlamda; özellikle HCV kor protein ve HBx proteini olmak üzere birçok viral onkoproteinlerin uzun dönem ekspresyonu tümörögenезis sürecine katılıyor olabilir. Li ve arkadaşlarının çalışmasında HCV kor protein ekspresyonunun kolanjiokarsinom hücrelerinde epitelyal mezenkimal geçişi uyardığı gösterilmiştir (138).

Klinik olarak Peng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBV pozitif kolanjiokarsinomlu hastaları; HbsAg negatiflerle karşılaştırıldığında, bu hastalar daha çok erkek ve gençlerden oluşmaktadır (103). Bizim çalışmamızda ise HbsAg pozitif kolanjiyosellüler kanserli hastalar ile HbsAg negatif hastalar karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Aynı zamanda HbsAg pozitif hastaların tümör belirteçleri, karaciğer fonksiyon testleri, diyabet, hipertansiyon varlığı, metastatik hastalık, sigara ve alkol kullanımı açısından HbsAg negatif hastalara göre bir fark saptanmadı.

Bazı araştırmacılar hepatosit ve kolanjiositlerin aynı hepatik progenitör hücrelerden (HPH) köken aldığını öne sürmektedir (139). Bu nedenle HBV ve HCV ile enfekte kişilerde İKK ve HCC'nin, HPH'den kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Aslında birçok çalışma bu hipotez ile ilgili güçlü kanıtlar sağlamaktadır. İKK morfolojik özelliklerine göre 3 tür büyüme paternine sahiptir;

1-Kitle oluşturucu tip, 2- Periduktal infiltrasyon ile olan tip, 3- Duktus içerisinde büyüme ile olan tip. 2 ve 3. tipler büyük safra kanalları içerisindeki epitelyal hücrelerin malign dönüşümü ile oluşturmakta. Oysaki tip 1 yani kitle oluşturucu olan tip daha küçük safra kanalları veya portal alandaki karaciğer nc hücrelerden kaynaklanmaktadır (140). Yamamoto ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kronik hepatitli hastalarda hepatit ile enfekte kolanjiosit proliferasyonu İKK'nin kitle oluşturucu tipi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (141). Bizim çalışmamıza alınan kolanjiokarsinomlu 36 hastanın 3 tanesinde HbsAg pozitif olarak bulunmuştur. Kolanjiokarsinom tanısı olan hastaların hiçbirinde HCV pozitifliği saptanmamıştır. Ayrıca safra kesesi kanserli hastaların hiçbirinde HCV veya HBV pozitifliği saptanmamıştır. Yani bizim çalışmamıza göre; Hepatit C ile kolanjiosellüler kanser arasında ilişki bulunamamakla beraber HBV pozitifliği arasında ilişki olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda pankreas kanseri ve kolanjiosellüler kanser etyopatogenezinde viral hepatitin ilişkisini inceledik. Pankreas kanseri ve Kolanjiosellüler kanser ile HbsAg pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Ancak hasta sayısının azlığı ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet gibi özellikleriyle hasta grubu ile tam uyumluluk sağlamadığından sınırlı bir ilişki kurulmuştur. Kronik viral hepatit ile takip ettiğimiz hastalarda Pankreas ve safra yolları kanseri gelişimi açısından dikkatli olunması gerekliliği sonucuna ulaştık. Hepatit B ve C enfeksiyonlarının tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olması ve Pankreas ve Kolanjiosellüler kanserlerin agresif seyirli kanserler

olmaları ve etiyolojilerinin henüz tam olarak aydınlatılamaması sebebiyle bu konuda daha çok hasta sayısı içeren, prespektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Fiorino S, Lorenzini S, Masetti M, Deleonardi G, Grondona AG, Silvestri T, et al. Hepatitis B and C virus infections as possible risk factor for pancreatic adenocarcinoma. Medical hypotheses. 2012;79(5):678-97.
2. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. Lancet. 2004;363(9414):1049-57.
3. Schneider G, Siveke JT, Eckel F, Schmid RM. Pancreatic cancer: basic and clinical aspects. Gastroenterology. 2005;128(6):1606-25.
4. Zhou Y, Zhao Y, Li B, Huang J, Wu L, Xu D, et al. Hepatitis viruses infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence from a meta-analysis. BMC cancer. 2012;12(1):289.
5. Shin H-R, Lee C-U, Park H-J, Seol S-Y, Chung J-M, Choi H-C, et al. Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. International journal of epidemiology. 1996;25(5):933-40.
6. Donato F, Gelatti U, Tagger A, Favret M, Ribero ML, Callea F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. Cancer causes & control: CCC. 2001;12(10):959-64.

7. Zhou Y-M, Yin Z-F, Yang J-M, Li B, Shao W-Y, Xu F, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2008;14(4):632.
8. Yan FM, Chen AS, Hao F, Zhao XP, Gu CH, Zhao LB, et al. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2000;6(6):805-11.
9. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1993;18(4):781-9.
10. Hoefs JC, Renner I, Ashcavai M, Redeker AG. Hepatitis B surface antigen in pancreatic and biliary secretions. *Gastroenterology*. 1980;79(2):191-4.
11. Redeker A, Hoefs J, Renner I, Ashcavai M. Does hepatitis B virus grow outside the liver. *Gastroenterology*. 1980;79(3):600-.
12. Ries LAG MD, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975–2004; based on November 2006 SEER data submission. World Wide Web URL:[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/). Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2007. 2006.
13. Boyle P, Hsieh C-C, Maisonneuve P, La Vecchia C, Macfarlane G, Walker A, et al. Epidemiology of pancreas cancer (1988). *International Journal of Pancreatology*. 1989;5(4):327-46.
14. Hariharan D, Saied A, Kocher H. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB*. 2008;10(1):58-62.

15. Ries LA EM, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2000. 2000.
16. <http://www.kanser.gov.tr/folders/file/8iL-2006-SON.pdf>. 2006.
17. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2006;20(2):197-209.
18. Yeo TP, Hruban RH, Leach SD, Wilentz RE, Sohn TA, Kern SE, et al. Pancreatic cancer. *Current problems in cancer*. 2002;26(4):176-275.
19. Vrieling A, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Michaud DS, Severinsen MT, Overvad K, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*. 2010;126(10):2394-403.
20. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology*. 2005;129(2):504-11.
21. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *Jama*. 2001;286(8):921-9.
22. Kern S, Hruban R, Hollingsworth MA, Brand R, Adrian TE, Jaffee E, et al. A White Paper The Product of a Pancreas Cancer Think Tank. *Cancer research*. 2001;61(12):4923-32.

23. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clinical cancer research*. 2000;6(8):2969-72.
24. Brenner H, Gondos A, Arndt V. Recent major progress in long-term cancer patient survival disclosed by modeled period analysis. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(22):3274-80.
25. National Cancer Institute Surveillance E, and End Results (SEER) program public use data (1973-1998). In: National Cancer Institute DCCPS CSRP, Cancer Statistics Branch, Washington, DC, ed., National Cancer Institute DCCPS, Cancer Surveillance Research Program. Washington, DC: Cancer Statistics Branch, 2001. 2001.
26. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, Sohn TA, Campbell KA, Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for perampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. *Annals of surgery*. 2002;236(3):355.
27. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(12):1200-10.
28. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients



undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297(3):267-77.

29. Yip D, Karapetis C, Strickland A, Steer C, Goldstein D. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer (Review). 2009.
30. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Annals of surgery*. 2007;245(5):755.
31. Cardinale V, Semeraro R, Torrice A, Gatto M, Napoli C, Bragazzi MC, et al. Intra-hepatic and extra-hepatic cholangiocarcinoma: new insight into epidemiology and risk factors. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(11):407.
32. Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC cancer*. 2002;2(1):10.
33. Liu X-F, Zhou X-T, Zou S-Q. An analysis of 680 cases of cholangiocarcinoma from 8 hospitals. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. 2005;4(4):585-8.
34. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300.
35. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(34):4240.

36. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology*. 2003;37(5):961-9.
37. Jarnagin WR, editor Cholangiocarcinoma of the extrahepatic bile ducts. *Seminars in surgical oncology*; 2000: Wiley Online Library.
38. de Groen PC. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: who is at risk and how do we screen? *Hepatology*. 2000;31(1):247-8.
39. Chapman R. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Annals of oncology*. 1999;10(suppl 4):S308-S11.
40. Hasumi A, Matsui H, Sugioka A, Uyama I, Komori Y, Fujita J, et al. Precancerous conditions of biliary tract cancer in patients with pancreaticobiliary maljunction: reappraisal of nationwide survey in Japan. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2000;7(6):551-5.
41. Welzel TM, Mellema L, Gloria G, Sakoda LC, Hsing AW, Ghormli LE, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *International journal of cancer*. 2007;120(3):638-41.
42. Grainge M, West J, Solaymani-Dodaran M, Aithal G, Card T. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *British journal of cancer*. 2008;100(1):178-80.
43. Shaib YH, El-Serag HB, Davila JA, Morgan R, McGlynn KA. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a case-control study. *Gastroenterology*. 2005;128(3):620-6.

44. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, Chiao E, Henderson L, Amaratunge HC, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. *Hepatology*. 2009;49(1):116-23.
45. Lim JH. Cholangiocarcinoma: morphologic classification according to growth pattern and imaging findings. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(3):819-27.
46. Hezel AF, Deshpande V, Zhu AX. Genetics of biliary tract cancers and emerging targeted therapies. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3531-40.
47. Hassid VJ, Orlando FA, Awad ZT, Tan D, Khoury T, Ahmed BH, et al. Genetic and molecular abnormalities in cholangiocarcinogenesis. *Anticancer research*. 2009;29(4):1151-6.
48. Stern MC, Umbach DM, Mimi CY, London SJ, Zhang Z-Q, Taylor JA. Hepatitis B, aflatoxin B1, and p53 codon 249 mutation in hepatocellular carcinomas from Guangxi, people's Republic of China, and a meta-analysis of existing studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2001;10(6):617-25.
49. Masuhara S, Kasuya K, Aoki T, Yoshimatsu A, Tsuchida A, Koyanagi Y. Relation between K-ras codon 12 mutation and p53 protein overexpression in gallbladder cancer and biliary ductal epithelia in patients with

pancreaticobiliary maljunction. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2000;7(2):198-205.

50. Ahrendt SA, Rashid A, Chow JT, Eisenberger CF, Pitt HA, Sidransky D. p53 overexpression and K-ras gene mutations in primary sclerosing cholangitis-associated biliary tract cancer. Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery. 2000;7(4):426-31.
51. Lee CC, Wu CY, Chen JT, Chen GH. Comparing combined hepatocellular-cholangiocarcinoma and cholangiocarcinoma: a clinicopathological study. Hepato-gastroenterology. 2002;49(48):1487-90.
52. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, Martin J, Rabinovitz M, Weissfeld JL, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal endoscopy. 2002;56(1):40-7.
53. Masselli G, Manfredi R, Vecchioli A, Gualdi G. MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. European radiology. 2008;18(10):2213-21.
54. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT, Rogiers X, Swain P, Thonke F, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. The American journal of gastroenterology. 2004;99(1):45-51.

55. Ortner ME, Caca K, Berr F, Liebetrueth J, Mansmann U, Huster D, et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1355-63.
56. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD, Rich T, Cleary KR, Evans DB, et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *American journal of surgery*. 1997;174(6):605-8; discussion 8-9.
57. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B, Jr., McCashland T, et al. Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(8):774-9.
58. Perpetuo MD, Valdivieso M, Heilbrun LK, Nelson RS, Connor T, Bodey GP. Natural history study of gallbladder cancer: a review of 36 years experience at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer*. 1978;42(1):330-5.
59. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba, II, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(6):349-64.
60. Serra I, Calvo A, Baez S, Yamamoto M, Endoh K, Aranda W. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer*. 1996;78(7):1515-7.

61. Matsukura N, Yokomuro S, Yamada S, Tajiri T, Sundo T, Hadama T, et al. Association between *Helicobacter bilis* in bile and biliary tract malignancies: *H. bilis* in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Japanese journal of cancer research: Gann*. 2002;93(7):842-7.
62. Mishra RR, Tewari M, Shukla HS. *Helicobacter* species and pathogenesis of gallbladder cancer. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. 2010;9(2):129-34.
63. Fernandez E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Franceschi S. Family history and the risk of liver, gallbladder, and pancreatic cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1994;3(3):209-12.
64. Srivastava K, Srivastava A, Mittal B. Polymorphisms in ERCC2, MSH2, and OGG1 DNA repair genes and gallbladder cancer risk in a population of Northern India. *Cancer*. 2010;116(13):3160-9.
65. Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. *Gastroenterology*. 1996;111(1):232-6.
66. Wistuba, II, Sugio K, Hung J, Kishimoto Y, Virmani AK, Roa I, et al. Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile. *Cancer Res*. 1995;55(12):2511-5.

67. Imai M, Hoshi T, Ogawa K. K-ras codon 12 mutations in biliary tract tumors detected by polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis. *Cancer*. 1994;73(11):2727-33.
68. Saetta AA, Papanastasiou P, Michalopoulos NV, Gigelou F, Korkolopoulou P, Bei T, et al. Mutational analysis of BRAF in gallbladder carcinomas in association with K-ras and p53 mutations and microsatellite instability. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 2004;445(2):179-82.
69. Chow NH, Huang SM, Chan SH, Mo LR, Hwang MH, Su WC. Significance of c-erbB-2 expression in normal and neoplastic epithelium of biliary tract. *Anticancer Res*. 1995;15(3):1055-9.
70. Shukla VK, Gurubachan, Sharma D, Dixit VK, Usha. Diagnostic value of serum CA242, CA 19-9, CA 15-3 and CA 125 in patients with carcinoma of the gallbladder. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2006;27(4):160-5.
71. Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, Adson MA. Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? *Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960)*. 1990;125(2):237-41.
72. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer*. 1976;37(1):141-8.

73. Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, Ajiki T, Saitoh Y. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. *World journal of surgery*. 1995;19(5):758-63.
74. Edge SB BD, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer. 2010.
75. Kamisawa T, Tu Y, Kuwata G, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, et al. Biliary carcinoma risk in patients with pancreaticobiliary maljunction and the degree of extrahepatic bile duct dilatation. *Hepato-gastroenterology*. 2006;53(72):816-8.
76. Mohandas KM, Patil PS. Cholecystectomy for asymptomatic gallstones can reduce gall bladder cancer mortality in northern Indian women. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2006;25(3):147-51.
77. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer*. 1989;64(1):98-103.
78. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer*. 2007;96(6):896-902.
79. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(14):1273-81.



80. Sharma A, Dwary AD, Mohanti BK, Deo SV, Pal S, Sreenivas V, et al. Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(30):4581-6.
81. Tözün N ÖO, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergönül Ö. A Nationwide Prevalence Study and Risk Factors for Hepatitis A, B, C and D Infections in Turkey, The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting® 2010. October 29 November 2 2010, Boston USA, Poster No: 789, *Hepatology* Vol 52 S1:697 A. 2010.
82. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(11):1118-29.
83. Lucey DR CM, Shearer GM, Type 1 and typ 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 532-64 *Clin Microbiol Rev* 1996.
84. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S21-9.
85. Serdengeçti K SG, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Registry of the Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey, Registry (2010). *PMCID:3107767*. 2010.

86. Ishikawa T. Clinical features of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(20):2463-7.
87. Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2010;59(17):517-20.
88. Castello G, Scala S, Palmieri G, Curley SA, Izzo F. HCV-related hepatocellular carcinoma: From chronic inflammation to cancer. *Clinical Immunology*. 2010;134(3):237-50.
89. Ulcickas Yood M, Quesenberry CP, Guo D, Caldwell C, Wells K, Shan J, et al. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma among individuals with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2007;46(1):107-12.
90. Dal Maso L, Franceschi S. Hepatitis C virus and risk of lymphoma and other lymphoid neoplasms: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006;15(11):2078-85.
91. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer science*. 2010;101(3):579-85.
92. Kuper H, Adami HO, Trichopoulos D. Infections as a major preventable cause of human cancer. *Journal of internal medicine*. 2000;248(3):171-83.
93. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *Journal of clinical gastroenterology*. 2000;30(4):343-56.
94. Jain P, Nijhawan S, Rai RR, Nepalia S, Mathur A. Acute pancreatitis in acute viral hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(43):5741.

95. Wang W-L, Gu G-Y, Hu M. Expression and significance of HBV genes and their antigens in human primary intrahepatic cholangiocarcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 1998;4(5):392-6.
96. Perumal V, Wang J, Thuluvath P, Choti M, Torbenson M. Hepatitis C and hepatitis B nucleic acids are present in intrahepatic cholangiocarcinomas from the United States. *Human pathology*. 2006;37(9):1211-6.
97. Zou S-Q, Qu Z-L, Li Z-F, Wang X. Hepatitis B virus X gene induces human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in cultured normal human cholangiocytes. *WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*. 2004;10(15):2259-62.
98. Komori J, Marusawa H, Machimoto T, Endo Y, Kinoshita K, Kou T, et al. Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2008;47(3):888-96.
99. Chen R-F, Li Z-H, Zou S-Q, Chen J-S. Effect of hepatitis C virus core protein on modulation of cellular proliferation and apoptosis in hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. 2005;4(1):71-4.
100. Wang Y, Yang S, Song F, Cao S, Yin X, Xie J, et al. Hepatitis B virus status and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention*. 2013;22(4):328-34.

101. Luo G, Hao NB, Hu CJ, Yong X, Lu MH, Cheng BJ, et al. HBV infection increases the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control: CCC*. 2013;24(3):529-37.
102. Fiorino S, Chili E, Bacchi-Reggiani L, Masetti M, Deleonardi G, Grondona A, et al. Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology*. 2013;13(2):147-60.
103. Peng NF, Li LQ, Qin X, Guo Y, Peng T, Xiao KY, et al. Evaluation of risk factors and clinicopathologic features for intrahepatic cholangiocarcinoma in Southern China: a possible role of hepatitis B virus. *Annals of surgical oncology*. 2011;18(5):1258-66.
104. Zhou H-B, Wang H, Zhou D-X, Wang H, Wang Q, Zou S-S, et al. Etiological and clinicopathologic characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma in young patients. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(7):881.
105. Zhou H, Wang H, Zhou D, Wang H, Wang Q, Zou S, et al. Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma may hold common disease process for carcinogenesis. *European journal of cancer*. 2010;46(6):1056-61.
106. Fwu CW, Chien YC, You SL, Nelson KE, Kirk GD, Kuo HS, et al. Hepatitis B virus infection and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma and

non-Hodgkin lymphoma: A cohort study of parous women in Taiwan. *Hepatology*. 2011;53(4):1217-25.

107. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, Thomas M, Brown TD, Patt YZ, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital-based case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(5):1016-21.
108. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(10):1221-8.
109. Tao LY, He XD, Qu Q, Cai L, Liu W, Zhou L, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *Liver International*. 2010;30(2):215-21.
110. Parkin DM, Srivatanakul P, Khlat M, Chenvidhya D, Chotiwan P, Insiripong S, et al. Liver cancer in Thailand. I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *International journal of cancer*. 1991;48(3):323-8.
111. Srivatanakul P, Honjo S, Kittiwatanachot P, Jedpiyawongse A, Khuhaprema T, Miwa M. Hepatitis viruses and risk of cholangiocarcinoma in northeast Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2010;11:985-8.
112. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer science*. 2004;95(7):592-5.

113. Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus. *Journal of viral hepatitis*. 2010;17(10):742-8.
114. Choi D, Lim JH, Lee KT, Lee JK, Choi SH, Heo JS, et al. Cholangiocarcinoma and *Clonorchis sinensis* infection: A case–control study in Korea. *Journal of hepatology*. 2006;44(6):1066-73.
115. Lee TY, Lee SS, Jung SW, Jeon SH, Yun S-C, Oh H-C, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(7):1716-20.
116. Lee C, Chang C, Lin Y, Yeh C, Chen M, Hsieh S. Viral hepatitis-associated intrahepatic cholangiocarcinoma shares common disease processes with hepatocellular carcinoma. *British journal of cancer*. 2009;100(11):1765-70.
117. Hsing AW, Zhang M, Rashid A, McGlynn KA, Wang BS, Niwa S, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of biliary tract cancer: A population-based study in China. *International Journal of Cancer*. 2008;122(8):1849-53.
118. Cai W-K, Sima H, Chen B-D, Yang G-S. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(2):249.
119. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an update. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2010;28(4-5):645-56.

120. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(20):1433-7.
121. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2011;47(13):1928-37.
122. Yoshimura M, Sakurai I, Shimoda T, Abe K, Okano T, Shikata T. Detection of HBsAg in the pancreas. *Acta pathologica japonica*. 1981;31(4):711-7.
123. Dejean A, Lugassy C, Zafrani S, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *Journal of General virology*. 1984;65(3):651-5.
124. Olivera-Martínez MA, Gallegos-Orozco JF. Recurrent viral liver disease (hepatitis B and C) after liver transplantation. *Archives of medical research*. 2007;38(6):691-701.
125. Polak W, Gładysz A, Rotter K. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Annals of transplantation: quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2004;10(3):11-6.
126. Montalbano M, Neff GW. Management of recurrent viral hepatitis B and C after liver transplantation. *Current gastroenterology reports*. 2006;8(1):60-6.
127. Taranto D, Carrato A, Romano M, Maio G, Izzo C, Del Vecchio Blanco C. Mild pancreatic damage in acute viral hepatitis. *Digestion*. 1989;42(2):93-7.

128. Katakura Y, Yotsuyanagi H, Hashizume K, Okuse C, Okuse N, Nishikawa K, et al. Pancreatic involvement in chronic viral hepatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(23):3508.
129. Parbhoo S, Welch J, Sherlock S. Acute pancreatitis in patients with fulminant hepatic failure. *Gut*. 1973;14(5):428.
130. DE OLIVEIRA LCM, REZENDE PB, FERREIRA AL, DE FREITAS AA, GUEDES CAF, COSTA WOP. Concurrent acute hepatitis and pancreatitis associated with hepatitis B virus: case report. *Pancreas*. 1998;16(4):559-61.
131. Yuen MF, Chan TM, Hui CK, Chan A, Ng I, Lai CL. Acute pancreatitis complicating acute exacerbation of chronic hepatitis B infection carries a poor prognosis. *Journal of viral hepatitis*. 2001;8(6):459-64.
132. Mishra A, Saigal S, Gupta R, Sarin S. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(8):2292-5.
133. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, Vargas H, Rakela J. Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Specific detection of negative-strand viral rna in various tissues. *Hepatology*. 1998;28(5):1398-401.
134. Sugiyama K, Kato N, Ikeda M, Mizutani T, Shimotohno K, Kato T, et al. Hepatitis C virus in pelvic lymph nodes and female reproductive organs. *Cancer science*. 1997;88(10):925-7.



135. Chen M, Huang Z, Chen L, Gao Y, Peng R, Wang D. Detection of hepatitis C virus NS5 protein and genome in Chinese carcinoma of the extrahepatic bile duct and its significance. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2000;6(6):800-4.
136. Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M, et al. Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(28):4557-62.
137. de Gonzalez AB, Yun JE, Lee S-Y, Klein AP, Jee SH. Pancreatic cancer and factors associated with the insulin resistance syndrome in the Korean cancer prevention study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008;17(2):359-64.
138. Li T, Li D, Cheng L, Wu H, Gao Z, Liu Z, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by hepatitis C virus core protein in cholangiocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(7):1937-44.
139. Alison MR. Liver stem cells: implications for hepatocarcinogenesis. *Stem cell reviews*. 2005;1(3):253-60.
140. Yu TH, Yuan RH, Chen YL, Yang WC, Hsu HC, Jeng YM. Viral hepatitis is associated with intrahepatic cholangiocarcinoma with cholangiolar differentiation and N-cadherin expression. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(6):810-9.

141. Yamamoto M, Takasaki K, Nakano M, Saito A. Minute nodular intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*. 1998;82(11):2145-9.

## ÖZET

### GİRİŞ

Pankreas ve safra yolları kanserleri oldukça agresif seyirli kanserlerdir ve tanı konuldukları sırada genellikle metastatik hastalıklardır ve sağ kalımları düşüktür. Etyolojilerinde birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da, etyolojileri henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Günümüzde kanser ile kronik enfeksiyonlar arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu çalışmada pankreas ve safra yolları kanserlerinin viral hepatit ile ilişkisi araştırılmıştır.

### METOD

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğine 2005-2013 yılları arasında başvurmuş 146 Pankreas kanseri, 21 İntrahepatik kolanjiyosellüler kanseri, 15 Ekstrahepatik kolanjiyosellüler kanseri ve 24 Safra kesesi kanseri olan hasta alınmıştır. 2013 yılında Ankara ilinde Türk Kızılayı'na kan bağıışı için başvuran 94.761 sağlıklı verici kontrol grubu olarak alınmış ve HbsAg ve anti-HCV pozitiflikleri karşılaştırılmıştır.

### BULGULAR

146 pankreas kanseri tanısı olan hastanın 9 'unda HbsAg pozitifliği saptanmıştır ve bu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır( $p < 0,001$ ). Pankreas kanseri tanısı olan hastaların yalnızca 1 tanesinde anti-HCV pozitifliği saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı olabilmesi için daha çok hastaya ihtiyaç vardır. İKK tanısı olan 21 hastanın 3'ünde HbsAg

pozitifliği mevcuttu ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Safra ve safra yolları kanserli hastaların hiçbirinde anti-HCV pozitifliği bulunmadı.

### **SONUÇ**

Kronik viral hepatit ile takip edilen hastalarda Pankreas ve safra yolları kanseri gelişimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Hepatit B ve C enfeksiyonlarının tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olması ve Pankreas ve Kolanjiosellüler kanserlerin agresif seyirli kanserler olmaları ve etyolojilerinin henüz tam olarak aydınlatılamaması sebebiyle bu konuda daha çok hasta sayısı içeren, prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **ABSTARCT**

### **INTRODUCTION**

Pancreatic cancer and cholangiocarcinoma are the most aggressive and lethal cancers with low survival rate and generally they are metastatic when they're diagnosed. Although many risk factors are defined, their etiology is not yet fully understood. Today, the relationship between cancer and chronic infections are well-known. In this study, we investigated the relationship between pancreatic and biliary tract cancers with viral hepatitis.

### **METHOD**

In our study, 146 pancreatic cancer, 21 intrahepatic cholangiocellular carcinoma, 15 extrahepatic cholangiocellular carcinomas and 24 gallbladder cancer patients were admitted to our Gazi University Medical Faculty Hospital, Department of Medical Oncology clinic between the years of 2005-2013. 94,761 healthy blood donors, who admitted to Ankara Turkish Red Crescent in 2013, were taken as a control group.

### **RESULT**

9 of 146 patients, who were diagnosed with pancreatic cancer, were positive for HbsAg and this was statistically significant compared with the control group ( $p<0,001$ ). Of patients diagnosed with pancreatic cancer, only one of them found positive anti-HCV and to be statistically significant more patients are needed. Among 21 patients with a diagnosis of intrahepatic cholangiocellular carcinoma, 3 of them were HbsAg positive and this was statistically significant

( $p < 0,001$ ). None of the bile duct and biliary tract cancer patients were positive for anti-HCV.

## **RESULT**

Pancreatic and biliary tract cancer development is necessary to be careful in patients who followed up with chronic viral hepatitis. Since Hepatitis B and C infections are a major public health problem all over the world and pancreatic and a cholangiocellular cancer are aggressive cancers and their etiology is not yet fully understood, we need prospective studies with more number of patients.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Ümmügülsüm GAZEL

**Ünvanı** : Tıp Doktoru

**Doğum Tarihi ve Yeri** : 06.01.1984 KAYSERİ

**E-mail** : gulsumoguz@hotmail.com

**Yabancı Dil** : İngilizce

### Öğrenim Durumu

**1991-1995** Cevdet Güçlüer İlkokulu İzmir

**1995-1999** İzmir Anadolu Lisesi

**1999-2002** Kayseri Fen Lisesi

**2002-2008** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

**2009-2014** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD’de Arş. Gör. Dr.,  
Ankara