

Esin KAPLAN<sup>58</sup>

## SAFRA KESESİ KANSERİ

### Epidemioloji

Safra kesesi kanseri, %85-90 gibi bir oranla, biliyer sistemin en sık görülen kanseri olup, gastrointestinal kanserler arasında 6. sıradadır [1]. Klinik ve laboratuvar bulgularının nonspesifik oluşu nedeniyle hastalığın klinik tanısı zor olup tanı genellikle ileri evrede koyulabilmektedir. Küratif tedavi için tek seçenek cerrahi rezeksiyondur ancak cerrahi tedavinin de nüks oranları yüksek, uzun dönem sağkalım oranları sıkıntılıdır. Sonuçlar, % 10 ila % 20 arasında değişen 5 yıllık sağkalım oranları ile kötüdür [2]. Sağkalımı etkileyen en önemli etken, hastalığın evresidir. 5 yıllık sağkalım oranları evre 1 için % 50, evre 2 için % 28, evre 3 için % 10'dan düşük ve evre 4 kanser için % 5'ten düşüktür [3]. Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletlerinde nadir, Şili gibi Güney Amerika ülkeleri ve Kuzey Hindistan hastalığın en sık görüldüğü yerlerdir [1]. Kadınlar, erkeklerden 2 ila 6 kat daha fazla etkilenir [4]. Hastalığın kesin etiolojisi bilinmemekle birlikte, çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin başında safra taşları gelir. Safra kesesi taşları, bu malignite için önemli bir risk faktörüdür ve safra kesesi kanserli hastaların çoğunda (~% 85) bulunur. Safra taşının özellikleri, safra kesesi kanserinin gelişme sıklığını da etkiler. Taş boyutunun artırılması, safra kesesi kanseri riskini artırır; 3 cm

üzeri taşlar, daha küçük taşlar ile karşılaştırıldığında, kanser riski 10 kat artış gösterir [5]. Taş türü de önemli olabilir. Amerikan Kızılderilileri ve safra kesesi karsinomu insidansı yüksek olan diğer gruplarda, safra kesesi karsinomlarında, kolesterol taşı daha sıklığı daha fazla gözlenmiş [6]. Kronik inflamasyon, kanserojenizde ana faktör olup, malign transformasyon ile kaçınılmaz şekilde bağlantılıdır. Bu nedenle, kronik kolesistite yol açan devam eden travma ile kolesistiazis, kanserin yıllar sonra geliştiği mekanizma olabilir. Kronik inflamasyon, ayrıca safra kesesi duvarında kalsiyum birikmesine neden olabilir. Kalsiyum birikintileri arttığında, safra kesesi mavimsi bir renk tonu alır ve kırılğan hale gelir, ve "porselen safra kesesi" terimi kullanılır. Bu kalsifikasyon sıklığı nadir olmasına rağmen (safra kesesi örneklerinin % 1'i), 6. Dekatda ki kadınlarda, daha sık ortaya çıkma eğilimindedir. Porselen safra kesesi, safra kesesi kanseri ile ilgili sıklıkla ilişkilendirilir. Sadece kesilmiş, atlamalı kalsifikasyonu olanlar, premalign olarak kabul edilir; transmural kalsifikasyon gösteren olguların karsinoma ile ilişkili olma olasılığı daha düşüktür [7]. Bu nedenle, mukozanın glandüler boşluklarında kısmi kalsifikasyon, kesik veya çoklu punktat kalsifikasyonlu safra keseleri profilaktik olarak çıkarılmalıdır. Kronik bakteriyel kolanjit, safra yolu malignitesi için açık bir risk oluşturur. En çok etkileyen organizmalar Salmonella (örn., S. typhi ve S. paratyphi) ve Helicobacter (örn., H. bilis) 'dir [8]. Bakteriyel kolonizasyon, safra bileşenlerinin (yani, kanse-

<sup>58</sup> Uzman Doktor, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Gastrointestinal Cerrahi Kliniği, esink84@gmail.com

## KAYNAKLAR

1. R. Hundal, E.A. Shaffer, Gallbladder cancer: epidemiology and outcome, *Clin. Epidemiol.* 6 (2014) 99–109.
2. P. Cubertafond, A. Gainant, G. Cucchiario, Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey, *Ann. Surg.* 219 (3) (1994) 275–280.
3. American Cancer Society. Key Statistics for Gallbladder Cancer. Retrieved 1 August 2018 at <https://www.cancer.org/cancer/gallbladder-cancer/about/key-statistics.html>.
4. Konstantinidis IT, Deshpande V, Genevay M, et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. *Arch Surg.* 2009;144(5):441–447
5. Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellöf L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *Int J Epidemiol.* 1989;18(1):50–54.
6. Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):981–996.
7. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery.* 2001;129(6):699–703
8. Gonzalez-Escobedo G, Marshall JM. Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella Typhi*: understanding the carrier state. *Nature Reviews: Microbiology.* January 2011;9(1):9–14.
9. Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC. Prevalence and Risk Factors for Gallbladder Neoplasia in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: Evidence for a Metaplasia-Dysplasia-Carcinoma Sequence. *American Journal of Surgical Pathology.* June 1, 2007;31(6): 907–913.
10. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for gallbladder cancer across the world. *MHPB.* 2008;10(5):327–331.
11. Myers RP, Shaffer EA. Gallbladder polyps: Epidemiology, natural history and management. *Canadian Journal of Gastroenterology.* March 2002;16(3):187–194
12. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012;6(2):172–187.
13. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. *Gastroenterology & Hepatology.* June 2010;39(2):359–367.
14. Roa I, de Aretxabala X, Morgan R, Molina R, Araya JC, Roa J, et al. Clinicopathological features of gallbladder polyps and adenomas. *Revista Medica de Chile;* June 2004;132(6):673–679.
15. Nomura T, Shirai Y, Sandoh N, Nagakura S, Hatakeyama K. Cholangiographic criteria for anomalous union of the pancreatic and biliary ducts. *Gastrointestinal Endoscopy.* February 2002;55(2):204–208.
16. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(6):1402–1410.
17. Pandey M. Environmental pollutants in gallbladder carcinogenesis. *J. Surg. Oncol.* 2006;93(8):640–643.
18. Jain K, Sreenivas V, Velpandian T, Kapil U, Garg PK. Risk factors for gallbladder cancer: A case-control study. *Int. J. Cancer.* September 21, 2012;132(7):1660–1666.
19. Hariharan D, Saied A, Kocher HM. Analysis of mortality rates for gallbladder cancer across the world. *MHPB.* 2008;10(5):327–331
20. Dutta U, Nagi B, Garg PK, Sinha SK, Singh K, Tandon RK. Patients with gallstones develop gallbladder cancer at an earlier age. *European Journal of Cancer Prevention.* August 2005;14(4):381–385.
21. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Manual 2010* Springer.
22. Ouchi K, Mikuni J. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery.* 2002;9(2):256–260.
23. Shaffer EA. Gallbladder cancer: the basics. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2008;4(10):737–741.
24. Boutros C, Gary M, Baldwin K, Somasundar P. Gallbladder cancer: Past, present and an uncertain future. *Surg Oncol.* 2012;21(4):e183–e191.
25. Goldin RD, Roa JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology.* 2009;55(2):218–229.
26. Reid KM, Ramos De la Medina A, Donohue JH. Diagnosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(5):671–681.
27. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of Gallbladder Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):331–342.
28. Pilgrim C, Usatoff V, Evans PM. A review of the surgical strategies for the management of gallbladder carcinoma based on T stage and growth type of the tumour. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(9):903–907.
29. Dutta U. Gallbladder cancer: Can newer insights improve the outcome? *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* March 22, 2012;27(4):642–653.
30. Hyder O, Dodson RM, Sachs T, Weiss M, Mayo SC, Choti MA, et al. Impact of adjuvant external beam radiotherapy on survival in surgically resected gallbladder adenocarcinoma: A propensity score–matched Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Surgery.* 2013. pili: S0039-6060(13)00288–2.
31. Pignochino Y, Sarotto I, Peraldo-Neia C, Penachioni JY, Cavolloni G, Migliardi G, et al. Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliarytract and gallbladder carcinomas. *BMC Cancer.* 2010;10:631.
32. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, et al.: Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 341 (18): 1368-78, 1999.
33. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor

- with distinctive clinical and pathological features. *Am J Med.* 1965;38:241–56.
34. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Onco-logy.* 2004;66:167–79.
  35. Sugawara H, Yasoshima M, Katayanagi K, Kono N, Watanabe Y, Harada K, et al. Relationship between interleukin-6 and proliferation and differentiation in cholangiocarcinoma. *Histopathology.* 1998;33:145–53.
  36. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, Pereira SP, Rosenberg WM, Taylor-Robinson SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: Consensus document. *Gut.* 2002;51(Suppl 6):VII–9.
  37. Lee HY, Kim SH, Lee JM, Kim SW, Jang JY, Han JK, et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: Combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology.* 2006;239:113–21.
  38. Harewood GC, Baron TH, Stadheim LM, Kipp BR, Sebo TJ, Salomao DR. Prospective, blinded assessment of factors influencing the accuracy of biliary cytology interpretation. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1464–9.
  39. Nehls O, Gregor M, Klump B. Serum and bile markers for cholangiocarcinoma. *Se-min Liver Dis.* 2004;24:139–54.
  40. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, Paul A, Alexandrescu S, Marques H, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: An international multi-institutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. *J Clin Oncol.* 2011;29:3140–5. [PubMed] [Google Scholar]
  41. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Sotiropoulos GC, Pau A, Alexandrescu S, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade among patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:1284–91.
  42. Ercolani G, Zanella M, Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Del Gaudio M, et al. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:329–37.
  43. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. 7th ed. Springer; 2010. *AJCC Cancer Staging Manual.*
  44. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:512–22.
  45. Hong SM, Pawlik TM, Cho H, Aggarwal B, Goggins M, Hruban RH, et al. Depth of tumor invasion better predicts prognosis than the current American Joint Committee on Cancer T classification for distal bile duct carcinoma. *Surgery.* 2009;146:250–7.
  46. Hong JC, Jones CM, Duffy JP, Petrowsky H, Farmer DG, French S, et al. Comparative analysis of resection and liver transplantation for intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma: A 24-year experience in a single center. *Arch Surg.* 2011;146:683–9.
  47. Petrowsky H, Hong JC. Current surgical management of hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: The role of resection and orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:4023–35.
  48. Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2012;30:1934–40.
  49. Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, Avital I, Komuta M, Barbour A, et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology.* 2012;142:1021–31 e15.