



SAFRA KESESİ KANSERİNDE TANI VE TEDAVİ: KÖTÜ PROGNOZ

DIAGNOSIS AND TREATMENT IN GALLBLADDER CANCER : WORST PROGNOSIS

Mehmet YILDIRIM Nazif ERKAN A.Kemal KAYAPINAR

SSK İzmir Eğitim Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği, Bozyaka İzmir

Anahtar kelimeler: safra kesesi, kanser

Key words : Gallbladder, cancer, cholecystectomy

ÖZET

Amaç: Safra kesesi kanserleri(SKK), nadir görülen, tanısı güç, kötü prognozlu tümörlerdir. Cerrahi tedavisinde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu nedenle kliniğimizin SKK deneyimi retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar-Yöntem: SSK İzmir Eğitim Hastanesi II. Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 1998-Eylül 2003 tarihleri arasında tedavi edilen SKK olguları, demografik özellikleri, semptomları, tanı yöntemleri, cerrahi tedavileri, morbidite, mortalite ve izlem sonuçları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Kliniğimizde anılan tarihlerde yapılan 1450 kolesistektomi içinde 9(%0.6) olguda SKK bulundu. Tüm olgular kadın olup, yaş ortalaması 65(55-75) idi. En sık semptom karın ağrısı (%100) ve sarılık (%66) olup, tüm olgulara tanı amaçlı abdominal ultrasonografi yapıldı. 4 (%44) olguda ameliyat öncesi tetkiklerde kolelithiazis tanısına ilaveten, safra kesesinde tümöral kitle bulundu. Bu olguların BT tetkiklerinde iki olguda tümörün karaciğere invaze olduğu saptandı. Beş olgunun tanısı ameliyat piyesinin patolojik incelenmesiyle konuldu. Tüm olgulara laparotomi yapıldı. Ameliyat öncesi SKK tanılı olguların klinik evresi; II (1), III (2), IV (1) idi. Evre II ve III' de birer olguya kolesistektomi, diğer olguya genişletilmiş kolesistektomi yapıldı. Ameliyat sonrası SKK tanısı alan 5 olguda evre; II(1) ve IV(4) idi. Evre II olguya kolesistektomi, evre IV olgulardan ikisine parsiyel kolesistektomi, birine karaciğer 4 ve 5 segmentektomi + pankreatikoduodenektomi yapılırken, bir olguya sadece biyopsi yapılabildi. Patolojik değerlendirmede tüm olgularda siyah pigmentli taş varlığı yanında, 8 olguda adenokarsinom, 1 olguda da indiferansiye karsinom saptandı. Cerrahi mortalite %11 idi. İzlemede 5 olgu 2-6 (ortalama 4) ayda kaybedildi. 3 olgu 4-22 (ort 9) aydır sağ olarak izlenmektedir.

Sonuç: SKK, tanısı çoğunlukla ameliyat sonrası konulan, cerrahi tedaviye rağmen kötü prognozlu komplike bir hastalıktır.

SUMMARY

Purpose: Gallbladder cancer (GBC) is rarely seen, difficult to diagnosis and to have a poor prognosis. There is several strategies on surgical management of GBC. In the present study, GBC cases were analysed retrospectively and literatur reviewed.

Patients and Methods: From January 1998 to September 2003, patients with a diagnosis of gallbladder cancer analysed with demografic specialities, symptoms methods of diagnosis, surgical treatment, morbidity, mortality and results of observasion period.

Results: In our series, nine gallbladder cancer was found in 1450 cholecystectomized patients. All patients were females and age ranged from 55 to 75 years with a median age of 65 years. Abdominal pain (100%) and jaundice (66%) are main symptoms. Preoperative diagnostic imaging consisted routine ultrasound in all cases. The preoperative diagnosis of tumoral mass was correct in four (44%) cases with cholelithiasis. While tumoral invasion of the liver was found in two cases with computed tomography, in other cases gallbladder cancer detected incidentally by histopatologic examinations of gallbladder specimens in patients undergoing cholecystectomy. After the preoperative diagnosis of gallbladder cancer stage of disease was II in one patient, III in two and IV in one patient. One of them (stage II and III) underwent cholecystectomy the remaining patient underwent enlarged cholecysectomy. In patients, accidentally diagnosed after cholecystectomy, stage of disease II and IV was found in one and four patients. Cholecystectomy was performed in Sstage II cases. Partial cholecystectomy was performed in two cases with Stage IV disease, exploratory laparotomy in one with inoperabl tumor and segmental liver resection of the gallbladder bed with pancreaticoduodenectomy was in the other patient.

Yazışma adresi: - Mehmet YILDIRIM, SSK İzmir Eğitim Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği, Bozyaka - İzmir

Makalenin geliş tarihi : 01.04.2005 ; kabul tarihi : 13.05.2005

Conclusion: Because of the rarity of the disease, very few significant clinical trials haven't identified any efficient treatment for long survival. As a result we concluded that the most important prognostic factors are early diagnosis and radical surgery.

GİRİŞ

Safra kesesi kanserleri(SKK) nadir görülen, geç tanı konan, kötü prognozlu tümörlerdir. Karaciğer dışı safra yolları tümörlerinin 2/3' ünü oluşturmaktadır(1). SKK'nin etiyojisi kesin olmamakla birlikte olguların %75-90'ı safra kesesi taşlarıyla ilişkili bulunmuştur. Diğer öncül patolojiler ise porselen safra kesesi, kolesistit, parazitozlar ve adenomatöz poliplerdir(2,3,4). Klinikte semptom ve bulgular; karın ağrısı, sarılık, ateş ve kilo kaybıdır(5). Tanıda USG, BT, PTK, MRCP'den yararlanılmaktadır. Ameliyat öncesi tanı, olguların %10-50'sinde konabilmektedir. Diğer olgularda ise tanı ameliyat sırasında frozen yada kolesistektomi piyesinin patolojik incelenmesi ile konmaktadır. SKK'nin ameliyat öncesi tanısı yanında, kanserin invazyonu ve lenf nodu tutulumunun saptanması da önem taşımaktadır. Safra kesesi kanserine, patolojik evresine göre cerrahi planlansa da, ameliyat öncesi evre ile ameliyat bulguları uyumlu bulunmamaktadır. Laparaskopi, inoperabl olguların ayırıcı tanısında yararlıdır(6). SKK'nin evrelemesinde TNM, Nevin ve Japon Bilier Cerrahi Derneği (JSBJ) sınıflaması kullanılmaktadır. Evre I olgularda kolesistektominin yeterliliği tartışma götürmez bir durumdur. Erken evreli olgularda küratif tedavi rezeksiyonla sağlanabilirse de ileri evrede olguların %90'ında kür sağlanamamaktadır. SKK tanısı konulduğunda olguların yarısında lenf nodları ve karaciğer tutulumu olup sağkalım aylarla ifade edilen kısalıkta olmaktadır(7,8).

SKK tanı olanaklarının artmasına rağmen, sinsi klinik tablosu, tanı anında ileri hastalık olması, kür için yapılan cerrahi girişimlerinde yüksek morbidite ile seyretmesi nedeniyle halen cerrahlar için sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle SKK nedeniyle tedavi edilen olgularımız ilgili kaynakça eşliğinde irdelenmektedir.

HASTALAR VE YÖNTEM

SSK İzmir Eğitim Hastanesi II.Genel Cerrahi kliniğinde Ocak1998 – Eylül 2003 tarihleri arasında tedavi edilen SKK olgularının demografik özellikleri, semptomları, tanı yöntemleri, cerrahi tedavileri, morbidite, mortalite ve izlem sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR

Kliniğimizde anılan tarihlerde yapılan 1450 kolesistektomi içinde 9(%0.6) olguda SKK bulundu. Olguların tümü kadın olup, yaş ortalaması 65(45-85) dir. Karın ağrısı dokuz (%100), sarılık altı(%66.6) olguda mevcuttu. Ameliyat öncesi tanı amacıyla tüm olgulara ultrasonografi yapıldı. Ultrasonografik olarak dört (%44) olguda ameliyat öncesi safra kesesi taşları ile birliktelik gösteren safra kesesi lümenine projekte tümöral kitle saptandı. Diğer olgularda ise kolelithiazis ve hidrops kese saptanırken, 1 olguda safra kesesi görüntülenemedi. USG ile tümör tanısı alan

olguların BT incelemesinde 2 olguda tümörün karaciğere invaze olduğu görüldü. Beş olgunun tanısı ise ameliyat piyesinin histopatolojik incelenmesiyle konuldu. SKK'nin evrelemesinde TNM sistemi ile yapıldı. Olguların tümüne eksploratris laparotomi yapıldı. Ameliyat öncesi SKK tanılı olgularda Evre II,III ve IV de 1,2 ve 1 olgu vardı. Evre II ve III'de birer olguya kolesistektomi uygulanırken, Evre III de bir olguya genişletilmiş kolesistektomi (kolesistektomi+karaciğer wedge eksizyonu) yapıldı. Evre IV olguya sadece tanı amaçlı biopsi yapıldı. Ameliyat öncesi kolelithiazis tanılı beş olgu ise ameliyat sonrası SKK tanısı aldı. Bu grupta, Evre II ve IV'de 1 ve 4 olgu vardı. Evre II olguya kolesistektomi, evre IV olgulardan ikisine parsiyel kolesistektomi, birine kolesistektomi + karaciğer 4- 5. segment rezeksiyonu ve pankreatikoduodenektomi yapıldı. Bir olguya da biopsi yapıldı. Histopatolojik değerlendirmede, tüm olgularda siyah renkli pigment taşları yanında 8 olguda adenokarsinom, bir olguda da indifferansiye karsinom saptandı. Üç olgunun ameliyat materyalinde toplam 7 lenf nodu çıkarılmış olup 5'i metastazlıydı. Erken cerrahi mortalite %11(1 olgu) olup, multipl organ yetmezliği ile postop 10.gün kaybedildi. İzlemede 5 olgu ortalama 4(2-6) ayda kaybedildi. Üç olgu ise ortalama 9(4-22) aydır sağ olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

SKK ileri yaşlarda görülmekte olup, safra kesesinin diğer hastalıkları ile birlikte olması tanı karışıklıklarına neden olmaktadır. Safra kesesi kanserleri kadınlarda, safra yolu kanserleri erkeklerde daha sık görülmektedir. SKK olgularının %90' ında safra kesesinde taş bulunması taşın irritasyonunu neden olarak gösterirken, taşsız olgularda da poliplerin, parazitlerin, safra stazına neden olan patolojilerin rolü üzerinde durulmuştur. Akut kolesistit olgularında yaklaşık %2' sinde SKK bildirilmiştir. Safra kesesi poliplerinde 15 mm'den büyük çaplı olanlarında SKK prevalansı taşımaktadır. Porselen kese olgularında ise %60'a varan malignite sıklığı bildirilmiştir(4). Bizim serimizde de SKK geç yaşlarda görülmekte olup tümü safra kesesi taşı içermektedir

Olguların klinik bulguları, karın ağrısı, sarılık, bulantı, kusma ve zayıflama olup, safra kesesi ve safra yolları taşı ile karışmaktadır. Bizim serimizde karın ağrısı tüm olgularda görülmüş, bunu sarılık izlemiştir. Ancak klinik bulgular ayırıcı tanıda yardımcı olmamıştır. Bu nedenle ameliyat öncesi radyolojik tetkiklerin yeri irdelenmekle birlikte tanı olguların önemli oranında konamamaktadır. Safra kesesi hastalıklarına ait yakınmaları olan olgularda ultrasonografi (USG) en sık kullanılan açınınsama yöntemi iken safra kesesi kanserlerinde USG'nin duyarlılığı %34'dür. Ayrıca

rezektabilitenin tanımlanmasında yeri tartışmalıdır. Ameliyat öncesi SKK tanısı konabilirse rezeksiyona uygun olmayan olgulara gereksiz laparotomi yapılmasını önlemektedir. USG ile % 99 rezektabl olduğu düşünülen olguların ancak %46'sı rezektabl bulunmuştur. SKK'de BT'nin duyarlılığı ise % 40'tır. Erken evre (I - II)'de tanı güç iken, USG ve BT daha geç evrelerde özellikle lokorejyonel tutulum ve uzak metastazların saptanmasında önem taşımaktadır. Erken evre SKK'de ameliyat öncesi tanı zor olmakla birlikte % 10-50 olguda tanı konulabileceği bildirilmiştir (9). Tanı yöntemleriyle olguların çoğunlukla Tip VI SKK olduğu görülmüştür(2). Karaciğerde 4 ve 5. segmentler en sık tutulanlardır. Tanı anında tümörün penetrasyon derinliği ile lenf bezi tutulumu doğru orantılıdır. Tanı konurken olguların % 36-65 'inde lenf bezi tutulmuş olup %45-67'nde karaciğere yayılım ve % 30 olguda periton metastazı saptanmıştır(8,10).

SKK yaygınlığını tanımlamak için, primer tümörün yayılımı, lenf bezi tutulumu ve metastatik yayılımı esas alan sınıflamalar yapılmıştır. Böylece SKK'nin prognoz ve tedavi şekillerinin belirlenmesine çalışılmıştır. Ancak SKK tanısında güçlükler vardır. USG ve BT gibi tanı yöntemleri ile ameliyat öncesi tanı konmasının yanında olguların bir kısmında ameliyat sırasında safra kesesinin diseksiyon zorluğu, tümöral kitlenin saptanması ve peritonda metastatik yayılım ile SKK'dan şüphelenilmektedir. Ameliyat sırasında yapılan frozen bakısı da tanı yöntemlerindedir. Ameliyatta akut kolesistit, plastrone kese tanısı alan olgularda ise SKK tanısı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır.

SKK ameliyat öncesi saptanan Evre I olgularda kolesistektomi, evre II olgularda ise genişletilmiş kolesistektomi önerilmektedir. SKK'nin 2 cm.lik salim sınırla çıkarılması yeterli bulunurken hilus tutulumunda hepatektominin kür için gerektiği vurgulanmaktadır (11). SKK'nin ameliyat sonrası saptandığı olgularda ise reoperasyon yapıp yapılmaması tartışmalıdır. Bu gurupta cerrahi sınırdaki tümör varsa rezeksiyon yapılmasının yaşam süresini uzattığı bildirilmiştir(6). Geç evredeki (III-IV) olgularda ise karaciğer segmentleri ve komşu organlarında içeren rezeksiyonlar önerilmektedir(12,13). Bizim evre II olgularımızda sadece biri ameliyat öncesi tanımlanırken, diğer olgular ise

ameliyat piyesinin incelenmesiyle tanımlanmıştır. Ameliyatta, sistik kanal ve koledok çevresindeki birinci grup lenf bezleri diseksiyonunun yeterli olmadığı, ikinci grup lenf bezleri çıkarılırsa nüksün daha az olacağı bildirilmiştir(14). Seroza tutulması ve lenf bezi metastazları prognozu belirleyen faktörlerdir(7). Cerrahi yapılamayan olgularda 5 yıllık yaşam çok düşük iken rezeksiyon sonrası %20 dir(15). Komşu organ tutulumunda geniş eksizyonlar prognozu iyileştirmektedirler. Geniş rezeksiyon yapılan Evre III SKK de %80'e varan yaşam süresi bildirilmiştir. Ancak bu grup hastalarda lenf bezi tutulumu yaşam süresine olumsuz etki yapmakta olup, N2 lenf bezi tutulumunda geniş rezeksiyonlarda bile yaşam süresi iyileşmemektedir.(16). Lenf bezlerindeki mikrometastazlarında lenf kanallarının invazyonu, perinöral tutulum ve uzak organ metastazı ile ilişkili olduğu ancak yaşam süresinde primer rol oynamadığı bildirilmiştir (17). Bunun yanında ileri evre tümörlerde geniş rezeksiyonun bile yaşam süresinde yararsız olduğu belirtilmektedir. Küratif rezeksiyon olguların %10-30'una yapılabilmektedir. İleri evre SKK'de radikal ikinci cerrahi girişimin gerekliliği tartışmalıdır(18). İlk kolesistektomi küratif değilse rezidü tümörün yayılımı kanserin temizlenmesini olanaksız hale getirmektedir. Bu olgularda rezeksiyon yapılsada uzun süreli sonuçlar kötüdür(19). Kolesistektomi yapılan evre II ve III olgularda 5 yıllık yaşam %0, genişletilmiş kolesistektomi olgularında ise %29 bulunmuştur. Laparoskopik kolesistektomi kullanımı postoperatif tanı konan SKK sayısını artırmaktadır. Bununla birlikte safra kesesinin çıkarılırken açılması tümör hücrelerinin ekimine, ameliyat sahasının kontaminasyonuna neden olarak prognozu kötüleştirmektedir (20). Bizimde kolesistektomi yapılan evre II ve III olgularımızda ortalama yaşam 4 ay olmuştur. Genişletilmiş kolesistektomi yapılan olgularımız ise 22 aydır sağdır. Evre IV olgularımızda biri postop 10. gün kaybedilmiş, bir olgu 3 ay tıkanma ikteri nedeniyle tedavi edilmiş, diğer iki olgu ortalama 5. ayda eksitus olmuştur. Bir olguda 4 aydır nüksüz izlenmektedir. Safra kesesi ultrasonografisi sık kullanılmakla birlikte SKK 'nin erken tanısında yararlı olmamaktadır. Bu nedenle bu konudaki çalışma ve olgu serilerinin artırılmasıyla tanı, tedavi ve sonuçları etkileyen faktörler daha net ortaya konulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Nagakawa T, Kayahua M, Ikeda S, Futahawa S, Kahuta A, Kawarada H et al. Biliary Tract Cancer in Japan J.Hepatobiliary Pancreas Surg 2002; 9:569-575.
2. Wood R, Fraser CA, Brewster DH, Garden OJ. Epidemiolog. Evr. J . Cancer 2003; 39:2080-2086.
3. Kozuka S, Tsubone M, Yasui F, Hachisuca K. Relation of adenoma to carcinoma of the gallbladder. Cancer 1982; 80:2226-2230.
4. Stephan AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelein gallbladder: a relationship revisited Surgery 2001; 129:699-703.
5. Chao TC, Wang CS, Jena LB, Jan YY, Chen MF. Primary Carcinoma of the galblader J.Surg Oncol 1996; 61: 49-55.
6. Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, Noshiro H, Sada M, Terasaka R. Completion Radical Surgery after Cholecystectomy for Accidentally Undiagnosed Gallbladder Carcinoma World J. Surg 2003; 27 : 266-271.
7. North SH, Pade MS, Hong C, Rivera DE. Prognostic factors for adenocarcinoma gallbladder: an analysis of 162 cases. Am Surg 1998; 64 :437-440.

8. Lin HT, Liu GJ, Wu D, Lou JY. Metastasis of primary gallbladder carcinoma in lymph node and liver. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:748-51.
9. Cubertafund P, Gainant A, Cucidal G. Surgical treatment of 724 carcinoma of the gallbladder: long-term results. *Ann Surg* 1994; 219:275-279.
10. Bach AM, Loring LA, Hanu LE, Illescas FF, Fong Y, Blumgar LH. Gallbladder cancer; Can ultrasonography evaluate extent of disease, *J.Ultrasound Med* 1998; 17:3003-3009.
11. Egawa N, Tu Y, Kamisawa T, Amemiya K, Tsurata K, Okamoto A, Funata N. A comparative clinical study of gallbladder tubular adenocarcinoma according to the grade of differentiation. *J Gastroenterol* 2004; 39:975-978.
12. Kokudo N, Makuuchi M, Natori T, Sakamoto Y, et al. Strategies for surgical treatment of gallbladder carcinoma based on information available before resection / Invited critique *Archives of Surgery* 2003; 138 : 741-750.
13. Yüzer Y, Akgün E, Kılıç M, Özütemiz Ö, Yılmaz F . İleri evre safra kesesi kanserlerinde karaciğer rezeksiyonu ile birlikte pankreatikoduodenektomi. *Klinik Deneysel Cerrahi* 1999; 7: 27-31.
14. Tasaki K, Yamamoto Y, Watanabe K, Asano T, Honda I, Watanabe S, et al. Successful treatment of lymph node metastases recurring from gallbladder cancer. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10:113-117.
15. Zheng SS, Liang TB, Qin YS, Zhang M, Wang WL, Shen Y et al. The long term result of management in 98 cases of gallbladder carcinomas. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2004; 7:517-519.
16. Wakabayashi H, Ishiumura K, Hashimoto N, Otani T, Kondo A, Maeta H. Analysis of prognostic factors after surgery for stage III and IV gallbladder cancer . *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:842-826.
17. Nagakira S, Shirai Y, Yokoyama N, Hatakayama K. Clinical significance of lymph node micrometastases in gallbladder carcinoma. *Surgery* 2001; 129:704-709.
18. Yamamoto M, Miura K, Yoshioka M, Matsumoto . Disease free survival for 9 years after liver resection for stage 4 gallbladder cancer: report of a case. *Surg. Today* 1995; 25:750-753.
19. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. The recent decline in gallbladder cancer mortality in Europe. *European Journal of Cancer Prevention* 2003; 12: 265-267.
20. Pearlstone DB, Curley SA, Ferg BW. The management of gallbladder cancer: before during and after laparoscopic cholecystectomy *Semin. Laparasc. Surg.* 1998; 5: 121-128.