

Safra Kesesi Karsinomlarında Radikal Kolesistektominin Yeri

Radical Cholecystectomy in the Treatment of Gallbladder Carcinoma

Dr.Emin YILDIRIM, Dr.Salih KELEŞ, Dr.Uğur BERBEROĞLU

Ankara Onkoloji Hastanesi,
2. Cerrahi Kliniği,
ANKARA

ÖZET: Ağustos 1990-Temmuz 1996 tarihleri arasında benign nedenlerle kolesistektomi uygulanan ve histopatolojik tanısı adenokarsinom olarak rapor edilince Ankara Onkoloji Hastanesi'ne başvuran ve izlemleri tam olan 35 olgu retrospektif olarak gözden geçirildi. Olguların median yaşı 58 olup 27'si kadın, 8'i erkekti. İlk operasyon kayıtları değerlendirilip görüntüleme tetkikleri yapılan olgulardan uygun görülen 10 tanesine ikincil operasyon uygulandı. Bu olguların 7'sine daha önce yapılmış olan kolesistektomiye ek olarak; safra kesesi yatak rezeksiyonu ve lenf nodu diseksiyonu eklenerek R₃ radikal kolesistektomi ve 3'üne ise, ikincil operasyonda karaciğer metastazı saptandığı için, daha önce yapılmış olan kolesistektomiye ek olarak sadece hepatik arter kateterizasyonu uygulandı. Kalan 25 olguda ise gerek hastalıklarının ileri evrede olması gerekse ikincil operasyonu kabul etmemeleri nedenleri ile cerrahi tedavi kolesistektomi düzeyinde bırakıldı. Olguların demografik özellikleri, tümörün invazyon derinliği, hastalığın evresi ve uygulanan cerrahi tedavi şeklinin sağkalım üzerine olan etkisi değerlendirildi. Tümörün safra kesesi duvarındaki invazyon düzeyi sınırlı olgularda, erken evre hastalıkta ve radikal kolesistektomi uygulananlarda sağkalımın anlamlı olarak uzun olduğu saptandı. Bu bulgulara göre; safra kesesi karsinomunun tedavisinde radikal kolesistektomi ile daha uzun sağkalım elde edilebileceği ve bu nedenle insidental olarak safra kesesi karsinomu tanısı elde edilmiş ise ikincil operasyon uygulanarak yatak rezeksiyonu ve lenfadenektomi eklenmesinin yararlı olacağı ileri sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Safra kesesi karsinomu, Radikal kolesistektomi

SUMMARY: The records of 35 patients, who had cholecystectomy at different centers for benign diseases but adenocarcinoma was found incidentally on histopathologic examination and referred to Ankara Oncology Hospital between August 1990-July 1996, were reviewed retrospectively. The median age

YAZIŞMA ADRESİ: Dr.Emin YILDIRIM

Bülten Sok. 68/8,

Kavaklıdere, ANKARA

was 58. Twentyseven patients were female and 8 were male. After reviewing the previous operation records and following the screening tests, 10 patients were reoperated. Among these, 7 patients had R₃ radical cholecystectomy by adding gallbladder bed resection (wedge resection of liver) and lymph node dissection to previous cholecystectomy and 3 had hepatic artery catheterization because of hepatic metastasis. No further treatment was added to the remaining 25 cases because of advanced stages and patients' refusal. The patients were evaluated according to demographic characteristics, invasion of the tumor, stage and the effect of surgical procedure on survival. In the patients who had limited invasion, early stage disease and who had radical cholecystectomy, the survival was significantly better. According to these findings, it can be concluded that in the treatment of gallbladder carcinoma, radical cholecystectomy may provide longer survival. Patients with incidental carcinoma should be reoperated by wedge resection of liver and regional lymph node dissection.

Key Words: Gallbladder carcinoma, Radical cholecystectomy

Safra kesesi karsinoması, seyrek görülmekle birlikte safra yollarının en yaygın malignitesi olup, gastrointestinal sistem kanserleri içinde beşinci sırada yer alan, median sağkalım süresi 6 ay olan agresif seyirli bir hastalıktır.^{1,2,3} Bu kötü prognoz hastalığın genellikle asemptomatik seyretmesi nedeni ile geç başvuruya bağlı olarak ancak ileri evrelerde tanı konabilmesine bağlı olduğu söylenebilir.⁴ Safra kesesi karsino-

ması tanısı, kolelitiyazis nedeni ile opere edilen hastaların %1'inde ise tesadüfi olarak konabilmektedir.^{5,6}

GEREÇ ve YÖNTEM

Ağustos 1990-Temmuz 1996 tarihleri arasında, kolelitiyazis nedeni ile kolesistektomi uygulandı-ğında, tesadüfi olarak, safra kesesi adenokarsinomu tanısı konulan ve izlemleri tam olan 35 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların biri dışında tümü, başka merkezlerde opere edilerek histopatolojik olarak safra kesesi karsinoması tanısı konulunca Ankara Onkoloji Hastanesi'ne sevk edilen ve ileri tedavi ile izlemleri hastanemizde yapılan olgulardı. Kolesistektomisi hastanemiz dışında gerçekleştirilen 34 olgunun histopatolojik materyalleri hastanemiz patoloji laboratuvarınca yeniden değerlendirilerek tanıları doğrulandı.

Olguların demografik özellikleri gözden geçirildi ve tümörün safra kesesi duvarındaki invazyon düzeyinin, hastalığın evresinin, uygulanan tedavi şekli ile adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkileri SPSS istatistik programı kullanılarak Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirildi. Sağkalım eğrileri arasındaki fark için Log-rank testi uygulandı.

SONUÇLAR

Olguların median yaşı 58 olup 27'si kadın, 8'i erkekti. İlk operasyon bulguları gözden geçirilip, görüntüleme tetkikleri yapıldıktan sonra, olgulardan uygun görülen 10 tanesine ikincil operasyon uygulandı (Tablo 1).

TABLE 1: Olgulara uygulanan tedavi tipleri

Kolesistektomi	25
Kolesistektomi + HAK*	3
Radikal Kolesistektomi	7
TOPLAM	35

* HAK: Hepatik Arter Kateterizasyonu

Bu ikincil operasyona alınan olgulardan 7'sine safra kesesi yatak rezeksiyonu ve bölgesel lenf nodu diseksiyonunu içeren radikal girişim eklen-

di. Kolesistektomisi hastanemizde yapılmış olan tek olgu da bu grupta idi. Preoperatif radikal girişim planlanan 3 olguda ise, ikinci operasyonlarında, preoperatif görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan karaciğer metastazı bulunarak, sadece hepatik arter kateterizasyonu uygulandı. Kalan 25 olguda ise, gerek hastalıklarının daha ileri evrede olması gerekse bazılarının ikinci operasyonu kabul etmemeleri nedenleri ile, cerrahi tedavi sadece kolesistektomi düzeyinde bırakıldı. Histopatolojik preparatları değerlendirildiğinde, olguların invazyon derinliğine göre dağılımları Tablo 2'de görülmekte olup, lezyon 5 olguda intramukozal iken diğerlerinde daha derin idi.

TABLE 2: Olguların invazyon derinliğine göre dağılımları

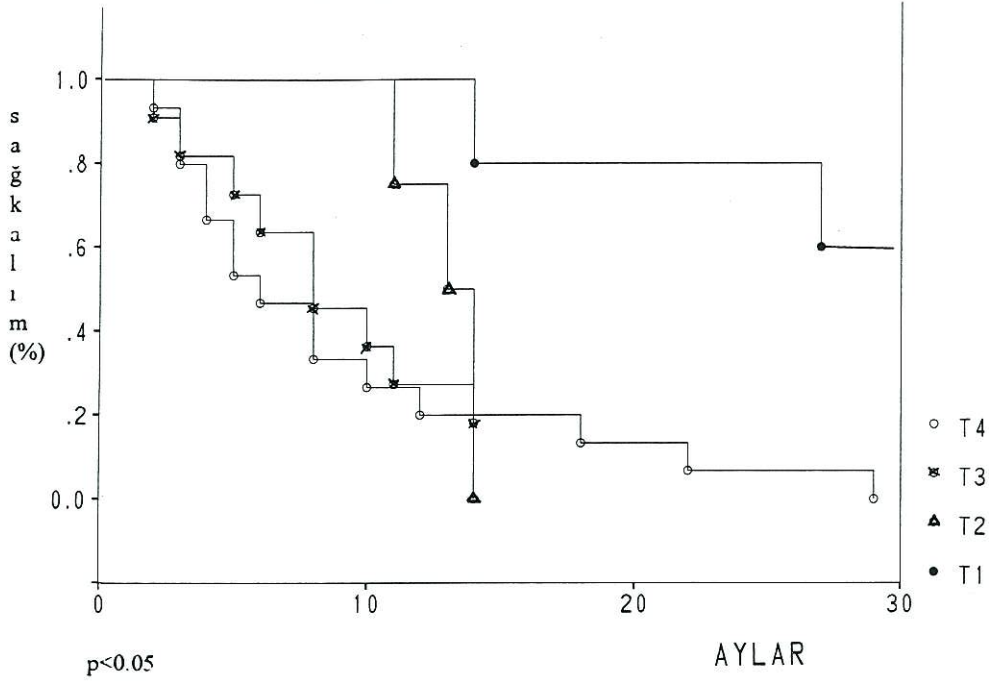
İnvazyon Derinliği	Olgu Sayısı
T ₁	5
T ₁ ¹	4
T ₂	11
T ₃ ³	15
TOPLAM	35

Tablo 3'de TNM sınıflandırması (UICC) verilmiş olup⁴ buna göre olguların 5'i evre 1, 4'ü evre 2, 11'i evre 3 ve 15'i Evre 4'de idi. İzlem süresi en az 2, en çok 38 ay olup ortalama 12.8±1.2 aydır. Olguların invazyon derinliğine göre sağkalım eğrileri Şekil 1 ve 2'de görülmektedir.

TABLE 3: Safra kesesi karsinomasında TNM sınıflandırması (UICC)

Evre 0	T _{is} N ₀ M ₀
Evre 1	T ₁ N ₀ M ₀
Evre 2	T ₂ N ₀ M ₀
Evre 3	T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₁ M ₀
Evre 4	T ₃ N _{herhangibir} M ₀ T ₄ N _{herhangibir} M ₀ T _{herhangibir} N _{herhangibir} M ₁

Mukozal lezyonlarda median sağkalım 31 ay (güven aralığı 23-9) iken submukozayı aşmış lezyonlarda 8 ay (güven aralığı 4-12) idi (p<0.05). Evre gözönüne alınmaksızın uygulanan cerrahi tipine göre median sağkalım radikal kolesistek-

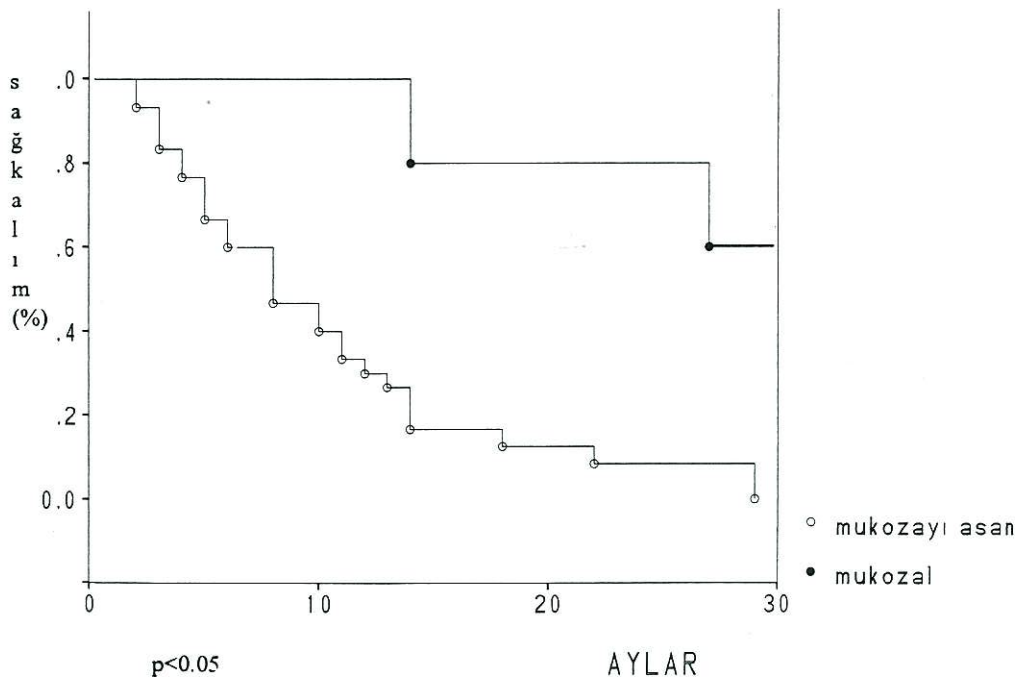


ŞEKİL 1: Tümörün invazyon derinliğine göre sağkalım eğrileri
 tomü uygulanan 7 olguda 31 ay (güven aralığı 22-39) iken kolesistektomi ve kolesistektomi+hepatik arter kateterizasyonu uygulanan 28 olguda 8 ay (güven aralığı 5-11) idi ($p < 0.05$). Evre 1'de kolesistektomi uygulanan 2 olgu da kaybedilirken, bu grupta radikal kolesistektomi uygulanan 3 olgu halen yaşamaktadır. İleri evre hastalık grubunda ise kolesistektomi uygulanan olgulardan yaşayan olmazken radikal cerrahi uygulananların yarısı hayattadır (Tablo 4).

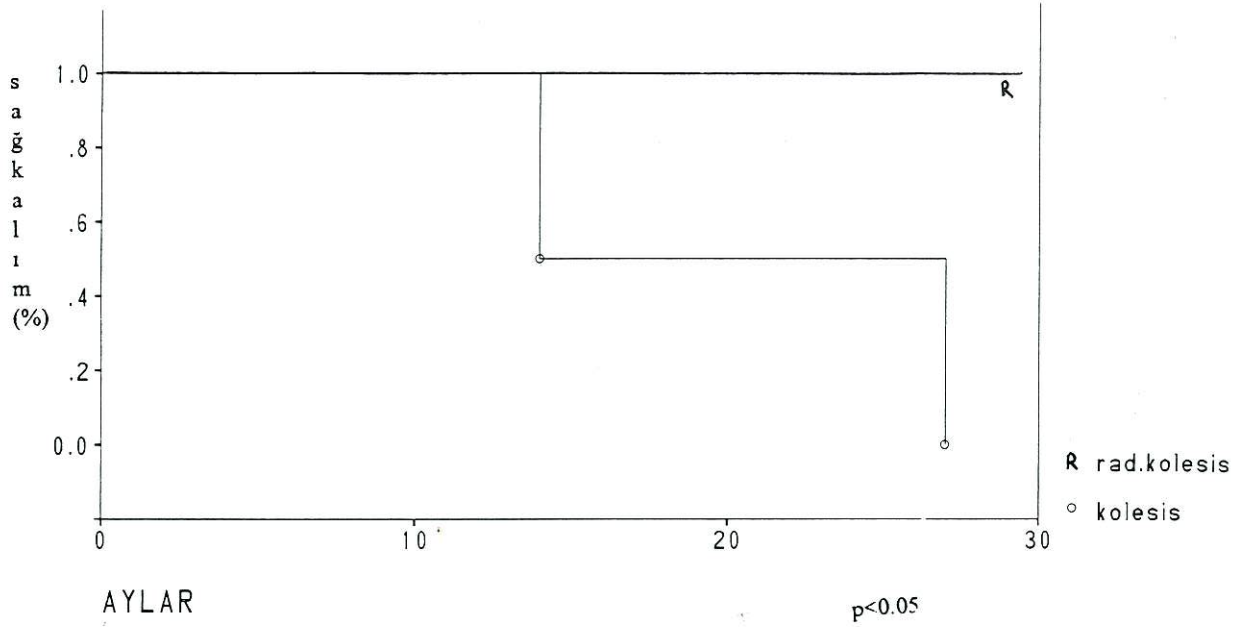
TABLO 4: Olguların evre ve tedavi tipine göre dağılımları

Tedavi Tipi	Olgu Sayısı	Ölen	Yaşayan
Kolesistektomi	28	28	0
Evre 1	2	2	0
Evre 2,3,4	26	26	0
Radikal Kolesistektomi	7	2	5
Evre 1	3	0	3
Evre 1,3,4	4	2	2

$p < 0.05$



ŞEKİL 2: Mukozal ve mukozayı aşan lezyonlarda sağkalım eğrileri



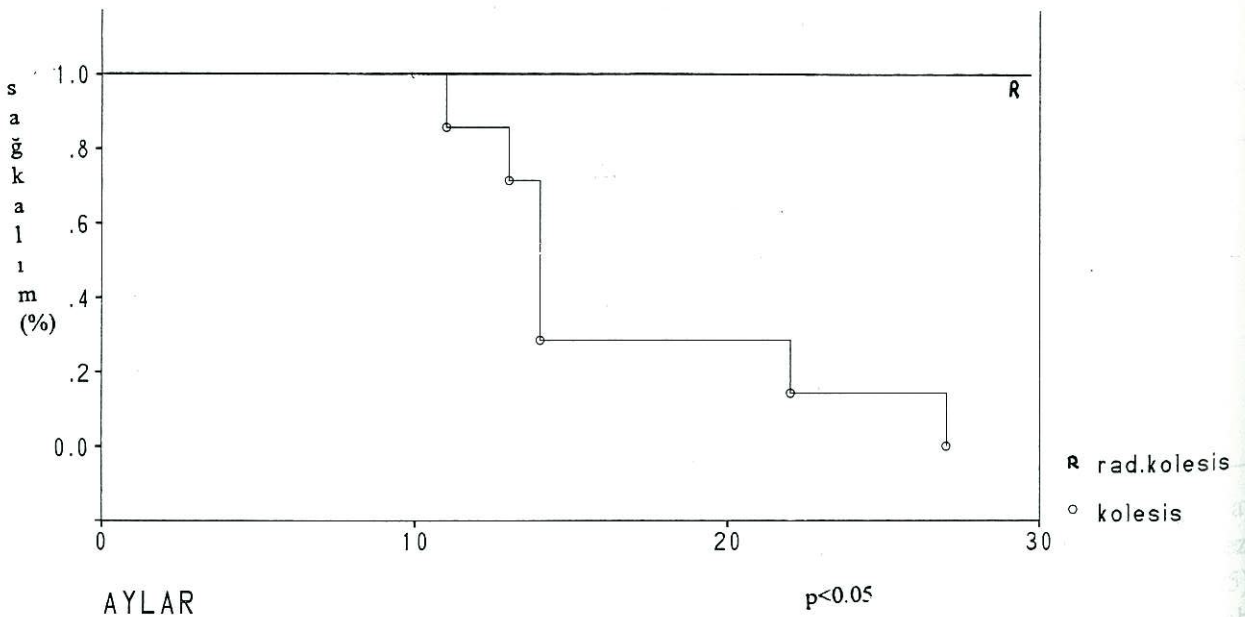
Yine aynı tabloda ileri hastalık grubunda kolesistektomi uygulananlarda medyan sağkalımın 6 ay (güven aralığı 4-8), radikal kolesistektomi uygulananlarda 18 ay (güven aralığı 6-30) olduğu görülmektedir. Şekil 3, 4 ve 5'de evre ve tedaviye göre sağkalım eğrileri görülmektedir.

TABLO 5: Evrelere ve tedavi tipine göre medyan sağkalım süreleri

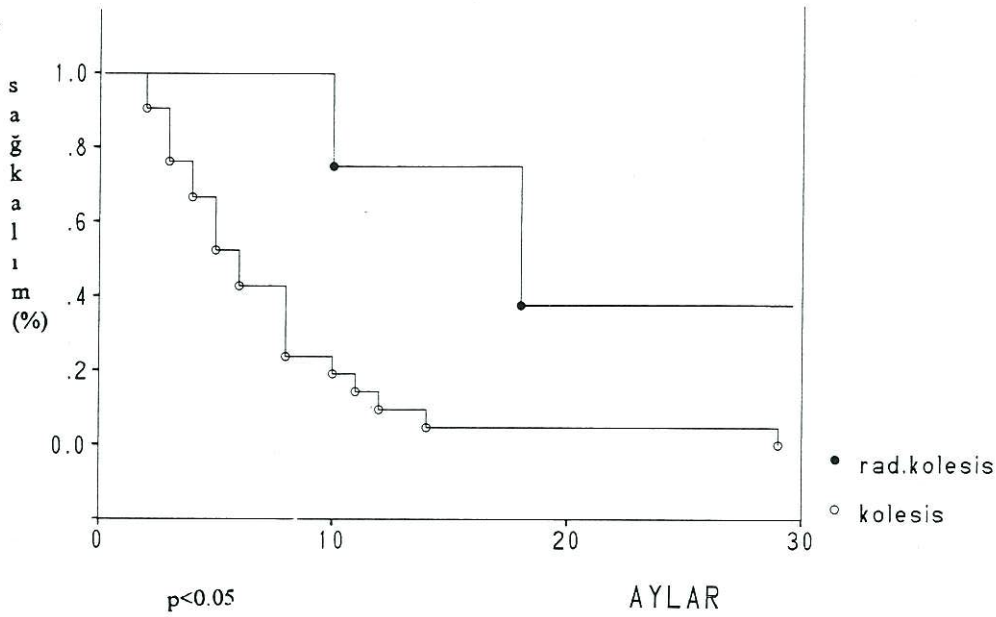
	Sağkalım (ay)
Evre 1-2	
kolesistektomi	14
radikal kolesistektomi	34 (halen yaşıyorlar)
Evre 3-4	
kolesistektomi	6
radikal kolesistektomi	18

$p < 0.05$

Sağkalım eğrileri karşılaştırıldığında invazyon düzeyi düşük tümörlerde invazyon düzeyi yük-



ŞEKİL 4: Erken evre hastalıkta tedavi tipine göre sağkalım eğrileri



ŞEKİL 5: İleri evre hastalıkta tedavi tipine göre sağkalım eğrileri

sek tümörlere göre, erken evre hastalıkta ileri evre hastalığa göre ve radikal kolesistektomi uygulananlarda kolesistektomi uygulananlara göre sağkalımın anlamlı ölçüde uzun olduğu saptandı ($p < 0.05$). Adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirlendi.

TARTIŞMA

Kolesistitte olduğu gibi safra kesesi karsinoması olgularının %61-75'ini kadın olup birçok seride median yaş 70 olarak bildirilmektedir.^{1,4} Bu çalışmadaki olguların büyük çoğunluğu da kadındır ancak median yaş kaynak verilerdekinden biraz daha küçüktür. Erken evre safra kesesi karsinomasının genellikle 45-50 yaşlarında, ileri evre karsinomanın ise 65-70 yaşlarında görülmesi bu malignitenin intraepitelyal gelişiminin yaklaşık 10 yılda olduğunu düşündürmektedir.⁷

Safra kesesi karsinomasının kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte kolelitiazis ile ilişkisi belirtilmektedir.⁵ Çok yönlü analizler safra taşlarının, bu hastalığın nedeni olmaktan daha çok, bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.⁸ Bu çalışmadaki olguların tümünde safra kesesi taşı saptanmıştır. Tifo taşıyıcıları, bu malignite yönünden, normal popülasyona göre altı kat daha fazla risk taşımaktadır.⁹

Erken evrelerde, safra kesesi karsinoması, genellikle asemptomatiktir. Semptomlar, belirgin olduğunda da, benign safra kesesi rahatsızlığını andığından, hastalar karsinoma yönünden gereken tıbbi dikkatten yoksun kalmaktadırlar.¹ Bir seride, safra kesesi karsinomalı olguların preoperatif değerlendirmelerinde, %60'ında benign hastalık olarak tanı konulurken ancak %40'ında malignite saptanabilmektedir.¹⁰ Ultrasonografinin safra kesesi duvarındaki kalınlaşmayı göstermesi ve erken karsinomayı ortaya koymadaki başarı oranının %80'lere ulaştığı, bilgisayarlı tomografi (BT)'nin ise %60'larda kaldığı belirtilmektedir.^{3,4,11} Sunulan çalışmadaki olguların tümünde preoperatif USG yapılmasına karşın doğru tanı ancak operasyon sonrası konabilmektedir. BT'nin özellikle hastalığın yayılımını değerlendirmede yardımcı olduğu bildirilmektedir.¹² Bu seride BT, ikincil operasyon uygulanan kısıtlı sayıdaki hastada preoperatif değerlendirme amacı ile kullanılmıştır. Diğer yandan endoskopik USG, tümör invazyon derinliği ve rezektabilite hakkında değerli bilgiler sağlamakta ise de⁴ bu seride kullanılmamıştır.

Safra kesesi karsinomasının makroskopik görünümü, genellikle organı tutan, lokal olarak genişlemiş tümör şeklindedir. Safra kesesi; kalınlaşmış, lobüle, kontrakte, karaciğer içine gömülü ve içi pürülan materyal, müküs veya taşla dolu

olabilir.¹ Erken karsinomalar en yaygın olarak fundusta lokalizedir.⁵ Histolojik olarak %85'i pür adenokarsinom iken %10'u skuamöz veya glandüler-skuamöz hücreli elemanlardan oluşan mikst tip olup %5'i de indiferansiye tiplerdir.¹ İndiferansiye kanserlerin median yaşam süreleri diferansiye karsinoma göre (3 aya karşın 13 ay gibi) anlamlı olarak daha kısadır.⁴ Sunulan çalışmadaki olguların tümünün adenokarsinom olduğu saptanmıştır.

Safra kesesi karsinomasında en yaygın kullanımı olan evrelendirme sistemleri TNM ve Nevin Sistemleridir.^{4,7} Bu çalışmada TNM esas alınmıştır.

Safra kesesi karsinomasının prognozu tümörün boyutuna, derinliğine, hastalığın evresine ve tedaviye bağlıdır.^{1,7} Bu çalışmada da invazyon derinliği ve evreye göre sağkalım değerlendirildiğinde kaynak verilerle uyumlu olarak sağkalım üzerine etkili oldukları saptandı.

Her ne kadar safra kesesi karsinomasında genel anlamda prognoz kötü ise de, özellikle benign hastalık nedeni ile yapılan kolesistektomilerle saptanan erken (insidental) lezyonlarda tedavi ile uzun-dönem sağkalım elde edilebilmektedir.¹ Safra kesesi karsinomasında primer tedavi modalitesi cerrahi rezeksiyondur.⁴ Ancak bu hastalığın seyrek olmasına bağlı olarak iyi planlanmış randomize çalışmaların yapılma güçlüğü nedeniyle, optimal cerrahi yaklaşımın ne olması gerektiği konusu açık değildir. Literatürde bazı klinik serilerin sonuçlarına dayanarak cerrahi tedavi önerileri yapılmaktadır. Safra kesesi karsinomasında cerrahi tedavinin planlanmasında en önemli yönlendirici faktör, bu hastalığın yayılma paternidir. Bu tümörler uzak yayılımdan çok lokorejyonel yayılım paternine sahiptir.¹ Karaciğere direkt yayılım sıktır ve sistik, koledok etrafı, peripankreatik ve çöliak nod tutulumu görülebilmektedir.^{1,4,7} Bu nedenle cerrahi tedavi olarak; organın tamamı ile birlikte safra kesesi yatağının ve drenajı sağlayan lenf nodu gruplarının çıkarılmasının etkili olabileceği belirtilmektedir.¹ Cerrahi rezeksiyonun genişliğine göre önerilen terminoloji Tablo 6'da verilmiştir.⁷ Safra kesesi karsinomasında hastanemizin cerrahi yaklaşımı

R₃ olarak tanımlanan safra kesesinin ve kese yatağının rezeksiyonu ile porta hepatis, hepatic arter, pre ve retroduodenopankreatik lenf nodları ile çöliak lenf nodlarının disseksiyonudur. Bazı yazarlar karaciğerin 4, 5 ve 8. segmentini içeren medial hepatektomiye savunuyorlarsa da⁷, morbiditesi daha yüksek olan geniş karaciğer rezeksiyonunun gereksiz olduğu ve safra kesesi yatak rezeksiyonunun yeterli olduğu belirtilmektedir.^{1,4} Eğer retropankreatik nod tutulumu veya duodenal invazyon varsa pankreatikoduodenektomi önerenler olduğu gibi¹³, R olarak tanımlanan radikal rezeksiyonların sağkalım üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını savunanlar da vardır.⁴ Oysa özellikle Japonya'dan yapılan yayınlarda evre 2 ve 3 hastalıkta radikal kolesistektomi ile 5 yıllık sağkalım oranı %72-100 olarak bildirilmektedir.^{14,15}

TABLO 6: Safra kesesi karsinomunda radikal kolesistektominin tanımlanması

Tanım	İçerdiği Lenf Nodu Grubu
R ₁	Porta hepatis lenf nodları
R ₂	R ₁ + pre ve retroduodenopankreatik + hepatic arter lenf nodları
R ₃	R ₁ + R ₂ + Çöliak lenf nodları

* Kolesistektomi ve safra kesesi yatak rezeksiyonuna ek olarak

Bir başka seride 5 yıllık sağkalım, radikal cerrahide %50 iken daha az genişlikteki cerrahi sonrası sadece %6.2 olarak verilmektedir.¹³ Sunulan çalışmanın sonuçları da radikal cerrahinin üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Diğer yandan mukozayı aşmamış lezyonlarda basit kolesistektominin yeterli olduğu bazı kaynaklarda belirtilmektedir.^{1,4,7} Mukozal lezyonlarda bile radikal kolesistektomi uygulayan merkezlerden yapılan yayınlarda 5 yıllık sağkalım sırası ile evre 1'de %97, evre 2'de %58, evre 3'de %25, evre 4'de %20 ve evre 5'de %11 olarak bildirilmektedir.¹⁶ Bu sonuçların üstünlüğü ancak uygulanan cerrahinin genişliği ile açıklanabilir. Nitekim sunulan çalışmada, bu kaynak verilerle uyumlu olarak, lezyonun mukozada sınırlı olduğu olgularda da radikal kolesistektomi ile daha iyi sonuç alınmıştır. Kaynak verilerde yeterli bilgi olmamakla birlikte, safra kesesinin gerek anatomik yapısı gerekse komşulukları nedeniyle, mukozada sınırlı

(T₁) lezyonlarda da lenf nodu metastazı olasılığı mevcut olup, bunun sıklığını belirlemenin tek yolunun prospektif çalışmalarda radikal kolesistektomi ile elde edilecek olan lenfadenektomi materyalinin histolojik incelenmesi olduğu savunulabilir.

Sonuç olarak, safra kesesi karsinoması kötü prognozlu, seyrek görülen bir hastalık olup en iyi tedavi modalitesi uygun olgularda radikal kolesistektomidir. Benign hastalık nedeni ile yapılan kolesistektomide insidental olarak karsinom tanısı elde edilmiş ise tümörün derinliğine bakılmaksızın reoperasyon uygulanarak yatak rezeksiyonu ve lenfadenektomi eklenmesinin uzun sağkalm için en uygun tedavi olduğu ileri sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Wanebo HJ, Vezeridis MP: Carcinoma of the gallbladder. *J Surg Oncol* 1993; 3:134-139.
2. Burgess P, Murphy PD, Clague MB: Adenocarcinoma of the gallbladder. *JR Soc Med* 1991; 84:84-86.
3. Silk YN, Douglass HO, Nava HR, et al: Carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1989; 210:751-757.
4. Lotze MT, Flickinger JC, Carr BI: Carcinoma of the gallbladder. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer*. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1993:906-907.
5. Piehler JM, Crichlow RW: Primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 147:929-942.
6. Hamrick RE, Liner J, Hastings PR, Cohn I: Primary carcinoma of the gallbladder. *Ann Surg* 1982; 195:270-273.
7. Tortorolo E, Aizen B, Silva C, Bergalli L, Misa C, Beltran R: An approach to histologically diagnosed gallbladder carcinoma following cholecystectomy for presume benign disease. *J Surg Oncol* 1993; 3:175-178.
8. Hart J, Shani M, Modan B: Epidemiological aspects of gallbladder and biliary tract neoplasms. *Am J Public Health* 1972; 62:36-39.
9. Welton JC, Marr JS, Friedman SM: Association between hepatobiliary cancer and typhoid carrier state. *Lancet* 1979; 1:791-794.
10. Wanebo HJ, Castle WN, Fechner RE: Is carcinoma of the gallbladder a curable lesion? *Ann Surg* 1982; 195:624-631.
11. Koga A, Yamachi S, Izumi Y, et al: Ultrasonographic detection of early and curable carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 1985; 72:728-730.
12. Itai Y, Araki T, Yoshikawa K, et al: Computed tomography of gallbladder carcinoma. *Radiology* 1980; 137:713-719.
13. Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, et al: Radical operations for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991; 15:337-343.
14. Ouchi K, Owada Y, Matsumo S: Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. *Surg* 1987; 101:731-737.
15. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, et al: Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215:326-331.
16. Tashiro S, Konno T, Mochinaga M, et al: Treatment of carcinoma of the gallbladder in Japan. *Jpn J Surg* 1982; 12:98-104.