

Safra Kesesi Kanserleri

CARCINOMA OF THE GALLBLADDER

Erdoğan M. SÖZÜER, Nusret AKYÜREK, Mustafa AKPINAR, Yaşar YEŞİLKAYA

Erciye". Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD, KAYSERİ

ÖZET

Bu çalışmada kliniğimizdeki safra kesesi kanserlerinin gastrointestinal kanserler içerisindeki sıklığını, klinik bulgularını, erken tanı koymanın önemini, histopatolojik tiplerini ve uygulanan tedavi yöntemlerini inceledik. Coğ-rafi dağılımı farklı olmakla birlikte safra kesesi kanserleri gastrointestinal sistem kanserleri içerisinde mide, kolon ve pankreas kanserlerinden sonra gelmektedir. Kliniğimizde 577gastrointestinal kanserli hasta grubu içerisinde bu sıralamaya uygun olarak yer alan 39 vak'a (%6.8) safra kesesi kanseri nedeniyle öpere edildi. Ancak26safra kesesivak'ası(%5.1)incelenebildi. Vak'aların 20'si(%77) kadın, 6'sı (%23) erkekti. En sık görülen semptomlar karın ağrısı, bulantı, kusma ve sarılık idi. Vak'aların yaşları 42 ile 85 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 62.5tur. Tanı 7vak'ada (%27) preoperatifolarak, geri kalanında (19 vak'a) ameliyat esnasında veya postoperatif patolojik inceleme ile kondu. 9 vak'aya (%34.7) kolesistektomi, 2 vak'aya (%7.7) kolesistektomi ile birlikte karaciğer wedge rezeksiyonu yapıldı. 9 vak'aya (%34.7) ise sadece eksplorasyon ve biopsiyapıldı. Vak'aların 10'unda (%38.5) safra kesesinde taş vardı. 17 vak'ada (%65.4) skirokarsinoma, 5 vak'ada (%19.2) papiller ve mukoid adenokarsinom ve 2 vak'ada (%7.7) anaplastik karsinoma ve 2 vak'ada (% 7.7) skuamöz hücrelikarsinomatesbit edildi. Vak'aların 18'inde(%69) safra kesesi diffüz olarak tutulmuştu. 5 vak'a (% 19.2) postoperatif erken dönemde kaybedildi. Ameliyat sonrası ortalama yaşam süresi 9 ay olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Safra kesesi, Kanser, Histolojik tip, Evre

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994, 5:279-282

Safra kesesi kanserleri sindirim sistemi kanserleri arasında prognozu kötü olan bir grubu oluşturmaktadır

Geliş Tarihi: 07.07.1994

Kabul Tarihi: 01.12.1994

Yazışma Adresi: Erdoğan M. SÖZÜER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi ABD
38039 KAYSERİ

Turk J Gastroenterohepatol 1994, 5

SUMMARY

In this study we have analyzed the frequency of gallbladder cancer among the gastrointestinal malignancies, clinical findings, the importance of early diagnosis, histological types and surgical treatment. Gallbladder cancer cannotbe diagnosed early stage and the prognosis is bad. Gallbladder cancer also come after stomach, colon and pancereatic cancer in the gastrointestinal malignancies. In our clinic, among the 577 gastrointestinal malignancies, 26 (5.1 %) cases were oparated on because of gallbladder cancer.

Twenty patients (77%) were female and 6 (23%) male. The most frequent symptoms were epigastric pain, nausea, vomiting and jaundice the mean age was 63. Seven patients (27%) were diagnosedpreoperatively and the rest (19patients) were diagnosed perioperatively or after pathological examination in postoperative period. Nine patients (35%) were performed cholecystectomy and two cholecystectomy and liver wedge resection. Nine patients were performed only explorative laparotomy and biopsy.

Ten patients (39 %) had stones in the gallbladder. In pathological examination there were scirocarcinoma in 17 (66 %) patients and papiler and mucoïd carcinoma in 5(7.7%) patients, anaplastic carcinoma in 2 andsquamous carcinoma in 2 patients. In 18 (69%) patients the gallbladder was involved diffusely. 5 patients (19%) died in 30 days during the postoperative period. The mean survey of the patients has been approximated as nine months after the operation.

Keywords: Gallbladder cancer, Histological type

TurkJ Gastroenterohepatol 1994, 5:2279-282

(1-3). Amerika'da safra kesesi hastalığı nedeniyle kolesistektomi yapılan vak'aların %5'inde histopatolojik tetkiklerinde safra kesesi kanseri tanısı konulmaktadır (1). Beş yıllık sürvi %1-6 arasında değişmektedir (3,4). En sık 50-75 yaşları arasında görülür (3,5). Kadın/erkek oranı 3/1'dir (3,5). Safra kesesi kanserli vakaların %75'inde safra kesesinde taş bulunmaktadır (2-4). Bu nedenle semptomları taşlı keseye benzerlik gösterdiğinden tanı geç konmaktadır, Hastalığın prognozunda kan-

279

serin histolojik türü ve yayılım derecesi önem taşımaktadır (5-7). Örneğin az oranda görülen papiller adeno kanser ite sadece mukoza veya submukozada lokalize kanserlerde 5 ve 10 yıllık yaşam süreleri uzun olmaktadır. Safra kesesi kanserlerinde kesin sebep bilinmemekle birlikte safra kesesi taşlarının kronik iritasyonunun kanser etyolojisinde rolü olduğu iddia edilmektedir (1,2,4). Tanı başlangıç döneminde ancak histopatolojik inceleme ile tesadüfen konur. Safra kesesi kanserlerinin %75-90'ı iyi diferansiye adenokanser ve %5-10'u da squamöz hücreli kanserdir (5-7). Çok az gruba da papiller türde adeno kanser oluşturmaktadır. Safra kesesi kanserlerinin seçkin tedavi yöntemi hala cerrahi tedavidir.

MATERYAL VE METOD

Erdyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na Haziran 1994 tarihi itibarıyla son 10 yılda başvuran 577 gastrointestinal kanserli vak'a grubundan 39'unu (%6.7) safra kesesi kanseri oluşturmaktadır. Ancak ameliyat edilen 26 safra kesesi kanseri (%4:5) vakası retrospektif olarak incelenebilmiştir. Hastalarımız yaşları, cinsiyetleri, preoperatif tanı yöntemleri, başvuru semptomları ve bulguları, ameliyat bulguları, uygulanan cerrahi yöntemler ve mektuplaşma ile kontrol çağrılarak ya da yazışma ile prognozları açısından gözden geçirildi.

BULGULAR

Safra kesesi kanserlerinin tüm gastrointestinal kanserler içerisindeki sıralaması mide, kolon ve pankreas kanserlerinden sonra gelmektedir (%6.7). Vakaların 20'si (%77) kadın, 6'sı (%23) erkek olup yaş ortalaması 62.5 olarak tespit edilmiştir. Hastalık en sık 50-59 yaş grubunda (%38.5) bulunmuştur (Tablo 1). Vakaların %96'sı 50 yaşın üzerindedir.

Vakalarda en sık görülen semptomlar sağ hipokondriumda hissedilen karın ağrısı, bulantı, kusma ve sarılık idi. Sarılık vak'aların %27'sinde vardı (Tablo 2).

Preoperatif kesin tanı oranı %27'dir (Tablo 3). Vakalara preoperatif en sık konan tanı kolelitiasis (10 vakada) idi, ancak bunların 3'ünde ameliyatta taş tespit edilemedi. Böylece vak'aların 7'sinde (%27) safra kesesinde taş tespit edilebilmiştir. Kanser vakaların 18'inde (%69) safra kesesini diffüz olarak tutmuşken; 4'ünde (%15) fundusu, 3'ünde (%11.5) korusu ve birinde de (%3.8) boyun kısmını tutmuştu (Tablo 4). Vak'aların 10'unda (%38.5) karaciğerde metastaz bulunmuştur. Bunların 4'ü (%15.4) direkt invazyon, 4'ü (%15.4) multipl nodüller, 2'si (%7.7) ise soliter nodul halinde idi. 5 vak'ada total bilirubin seviyesi 10 mg/dl'nin üzerinde bulundu. 11 vak'ada alkalen fosfataz seviyesi normalin üzerinde idi, bunların 6'sında 250 İÜ'nin üzerinde idi. En sık yapılan iki cerrahi işlem eksplorasyon ve biopsi (%34.6) ile yalnız kolesistektomi (%34.6) uygulamasıdır.

Tablo 1. Vak'aların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş grubu	vak'a (n)	%
40-49	1	3.8
50-59	10	38.5
60-69	8	30.7
70-79	4	15.4
80-89	3	11.5
Toplam	26	100.0

Tablo 2. Kanserinin safra kesesi lokalizasyonları

Tutulum	vak'a (n)	%
Diffüz	18	69
Fundus	4	15
Korpus	3	11.5
Boyun	1	3.8
Toplam	26	100.0

Tablo 3. Vak'aların tanıları

Preoperatif Tanı	Preoperatif		Postoperatif tanı (safra kesesi tutulumu)			
	Vak'a (n)	(%)	Diffüz	Fundus	Korpus	Boyun
Kolelitiasis	10	38.5	7	2	1	
Safrakesesi tümörü	7	27	5	1		
intraabdominal kitle	5	19	5	1		
Obstrüktif ikter	2	7.7				1
Karaciğer tümörü	1	3.8	1		1	
Pankreas başı Ca	1	3.8			1	
Toplam	26	100	18	4	3	1

Vahalardan 5'i (%19.2) postoperatif erken dönemde (4 vak'a kardiopulmoner yetmezlik, 1 vak'a akciğer embolisi sonrası) kaybedildi.

Vak'alar 2 ay ile 19 ay arasında yaşamış olup, ortalama yaşam süresi 9 aydır. Ancak kolesistektomi sonrası histopatolojik incelemede papiller adenokanser tanısı alan bir vak'amız altı yıldır yaşamaktadır.

TARTIŞMA

Safra kesesi kanserleri kadınlarda daha fazla görülen, bir ileri yaş hastalığı olup; teşhis edildiklerinde genellikle kütatif rezeksiyon şanslarını kaybetmiş durumdadırlar (3,8,9). Nitekim serimizde vakaların %77'si kadın. %96.2'si 50 yaş üzerinde olup yarısından fazlasına sadece biopsi ve paliatif işlemler yapılabilmektedir. Bu yüzden risk grubunu oluşturan 50 yaşın üzerindeki bireylerde yakınmalar günümüzde oldukça gelişme

Tablo 4. Vahaların başvuru yakınmaları

Yakınma	vak'a (n)	%
Sağ hipokondriumda ağrı	İ8	69
Bulantı, kusma	S	30.8
Sarılık	7	27
Halsizlik, kilo kaybı	5	19
Titreme, ateş	3	11.5
Karında palpe edilen kitle	1	3.8

Tablo 5. Uygulanan cerrahi işlemler

Uygulanan işlem	vak'a sayısı	%
Küratif cerrahi (n:5)		
Kolesistektomi	2	7.7
Kolesistektomimi ve karaciğere wedge rezeksiyon	2	7.7
Kolesistektomi ve sağ hepatektomi	1	3.8
Paliatif cerrahi (n:21)		
Eksplorasyon ve biopsi	9	34.6
Kolesistektomi	7	26.9
Kolesistektomi, koledokotomi ve T tüp drenaj	2	7.7
Koledokotomi ve T tüp drenaj	2	7.7
Kolesistektomi ve koledokoduodenostomi	1	3.8
Toplam	26	100.0

Tablo 6. Vak'aların histopatolojik tanıları

Patolojik tanı	Vaka (n)	%
Skirö adeno kanser	17	65.4
Papiller ve mukoid adeno kanser	5	19.2
Anaplastik kanser	2	7.7
Epidermoid (squamöz) kanser	2	7.7
Toplam	26	100.0

gösteren non invaziv tanı yöntemlerinden de yararlanılarak çok ciddi bir şekilde değerlendirilmeli (gerekli vakalarda 6 ayda bir ultrasonografik kontroller yapılmalı) ve tespit edilen satra yolları patolojileri zaman kaybetmeden düzeltilmelidir (10,11).

Safra kesesi kanserlerinde spesifik bulgu ve semptomlar olmadığından erken teşhisi oldukça nadir konulmaktadır. Daha önceki yıllarda gastrointestinal tümörlerin orjini ve yayılımlarını değerlendirmede laparoskopik sık kullanılıyordu. Fakat ultrasonografi, kompüterize tomografi günümüzde pek çok vakada laparoskopun yerini almıştır. Bununla birlikte laparoskopik minimal bir invazif girişim yöntemi olduğundan özellikle yandaş hastalıkları olan vakalarda cerrahi girişim yapılamaya-

cak kadar ileri evre safra kesesi kanserlerinde eksplozasyon ve biopsi işlemine göre daha avantajlı görülmektedir. Ayrıca diagnostik laparoskopik hastayı gereksiz bir laparotomiden kurtardığı gibi aynı seansta eksternal bir bilier drenaj da yapılabilir.

En çok görülen klinik bulgu sağ hipokondriumda ağrı, bulantı, kusma, sarılık ve palpe edilebilen kitledir (3,9,11). Vakalarımızın da %69'unda sağ hipokondriumda ağrı, %30.8'inde bulantı ve kusma, %27'sinde sarılık bulgusu tespit edilmiştir. Ayrıca bu semptom ve bulgular sessiz seyretmektedir.

Safra kesesi kanserlerinde taşla birlikte olma oranı genelde %85'tir (2,8,11). Bizim serimizde ise bu oran %38.5 (10 vaka) olarak bulunmuştur (Tablo 3). Bunu açıklayacak özel bir durum yoktur.

Safra kesesi kanserleri en çok diffüz tutulum şeklinde ortaya çıkmaktadırlar (1,2,6). Nitekim bizim vakalarımızda da %69 oranında en çok olarak diffüz tutulum, sonra fundus tutulumu (%15) şeklinde olmuştur.

Safra kesesi kanserlerinin standart tedavi cerrahidir. Ancak vakaların sadece %10-30'da küratif cerrahi tedavi mümkün olabilmektedir (2,3,8,11). Nitekim vakalarımızın 5'ine (%19.2) küratif cerrahi, 21'ine (%80.8) ancak paliyatif cerrahi veya sadece leparotomi yapılabilmektedir. Prognozu belirleyen en önemli faktör ise tümörün Evresidir. TNM sınıflamasına göre karsinoma insitu da 66 ay. Evre 1 ve 2'de 22 ay olan ortalama sürvi; Evre 3 ve 4'te 2-8 aya kadar düşmektedir. Eğer vakalarda kanser subseroza ve musküler tabaka ile sınırlı ise ve ileri bir yaşam süresi isteniyorsa kolesistektomiden daha genişletilmiş bir tedavi uygulanmalıdır. Bu amaçla 3 vakamıza (%11.5) kolesistektomi ve karaciğere wedge rezeksiyon ile kolesistektomi ve sağ hepatic lobektomi yapılmıştır. Buna karşın kanser sadece mukozada sınırlı ise basit kolesistektomi tedavide yeterli kür sağlayabilir. Nitekim 9 vakada (%34.6) sadece kolesistektomi yapılmış, bunlardan sadece 1 vak'a Evre 1 olarak bulunmuştur.

Ayrıca histopatolojik tip'de önemlidir. Safra kesesi kanserlerinde eğer vasküler tutulum varsa prognoz oldukça kötüdür (6,9). En iyi prognoza sahip olan papiller adeno kanser tipi safra kesesi kanserleri arasında sık görülmemektedir. Histopatolojik olarak safra kesesi kanserlerinin %75-90'ı iyi diferansiye ve mukoid adenokanserlerden oluşmakta, %5-10'u squamöz hücreli kanserler oluşturmaktadır. Bizim vakalarımızda ise 17 vakada (%65.4) skirö adeno kanser ve %19.2'sinde papiller adeno kanser (4 vaka) ve mukoid adeno kanser (1 vaka), 2 vakada (%7.7) anaplastik kanser ve 2 vakada (%7.7) epidermoid kanser tespit edilmiştir (Tablo 6).

Safra kesesi kanserleri önce duktus sistikus çevresi lenf yollarına yayılım yaparlar. Bergdahl çalışmasında %69 vakada karaciğer metastazı ve %45 vakada lenf metastazı tespit etmiştir (2). Bizim serimizde 10

Tablo 7. Vak'aların Nevin sınıflamasına göre evrelendirilmesi.

Evre	Vaka (n)	%
1	1	3.8
2	1	3.8
3	8	27
4	5	19
5	12	46
Toplam	• 26	100.0

vakada (%38.5) karaciğerde metastaz bulunmuştur. Bunların 4'ü (%15.4) direkt invazyon, 4'ü (%15.4) multipl nodüller, 2'si (%7.7) ise soliter nodüller tarzında idi.

Safra kesesi kanserlerinin prognozu üzerinde etkili pekçok faktör vardır. Nevin ve ark. invazyonun derinliği, histolojik tip veya bu iki faktörün birarada bulunmasının prognozu etkilediğini, dolayısıyla yaşam süresi ile aralarında korelasyon bulunduğunu bildirmektedir (9). Safra kesesi kanserleri sadece mukoza ile sınırlı ise prognoz iyidir. Ancak kanser musküler tabaka ve serozayı tutmuşsa prognoz kötüdür. Peritoneal yayılım, safra kesesi ve karaciğer dokusu arasında yağ tabakasında tutulum varsa prognoz kötüdür. Aynı zamanda bu arada hepatik parankim ve lenfatik pleksus tutulumu oldukça hızlıdır. Bizim vakalarımızdan Evre 1 ve 2'deki birer vaka 19 ay ve 5 yıl yaşamış olup diğerleri 2 ay ile 9 ay arasında değişen sürelerde (ortalama 5.5 ay) kaybedildiler. Bu süreler TNM sınıflamasına göre oldukça kısadır. Bu süre kısalığı kanserin TNM sınıflamasına göre evrelendirilmesinin Nevin sınıflamasına göre farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Basit bir kolesistektomiden sonra sadece Evre 1'de olan vakalara tanı sonrası ikinci cerrahi girişim önerilmemektedir (10,11). Ancak bu işlem ameliyat esnasında tesadüfen frozen section ile saptanmışsa lenf disseksiyonu ve karaciğere wedge rezeksiyon işlemi ilave olarak uygulanabilir. Bizim serimizde 9 vakaya (%34.6) sadece kolesistektomi, 2 vakaya (%7.7) kolesistektomi ile karaciğere vvedge rezeksiyon ve 1 vakaya (%3.8) kolesistektomi ile sağ hepatik lobektomi yapılmıştır. Safra yollarına metastaz olan durumlarda öncelikle internal drenaj önerilmektedir. Ancak bizim 1 vakamızda (%3.8) koledokoduodenostomi yapılabilmiş, diğer 2 vakaya (%7.7) kolesistektomi ve koledok T drenajı ve yine diğer 2 vakada (%7.7) sadece koledoka T drenajı uygulanabilmiştir.

Cubertafond ve ark., son 10 yılda safra kesesi kanserlerinin tedavisinde bir ilerleme olmadığını bildirmektedirler (11). Bunun da en önemli sebebi hastalığın portal ven ve hepatik arter çevresinde tedaviyi hemen

hemen imkansız kılacak şekilde sinsice asemptomatik olarak büyümesidir. Bu nedenle paliatif cerrahi işlemler daha çok uygulanmaktadır.

Sonuç olarak safra kesesi kanserleri prognozu çok kötü kanserlerdir. Safra taşları ile aralarındaki korelasyon göz önüne alındığında tüm kolesistektomi materyallerinin histopatolojik takipleri dikkatle yapılmalıdır. Safra kesesi kanserlerinde cerrahi tedavi hala seçkin tedavidir. Safra kesesi kanserlerinde erken evrelerin prognozda önemi göz önüne alındığında erken tanı ve erken evrede yakalanmış vakalarda agressif cerrahi tedavinin uzun sürvi üzerinde etkili olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Aretxabata de X, Roa I, Burgos L, Araya C, Fonseca L, Wistuba I, Flores P. Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumours. *Cancer* 1992; 69:60-5.
2. Bergdahl L. Gallbladder carcinoma; first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. *Ann Surg* 1980; 191:19-22.
3. Blumgart LH. Carcinoma of the gallbladder. In: Schwartz SI, Ellis H; ed. *Maingot's Abdominal Operation*. 9th ed. Connecticut 1990:1534-36.
4. Kelly TR, Chamberlain TR. Carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 1982; 143:737-41.
5. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70:1493-97.
6. Guo KJ, Yamaguchi K, Enjoji M. Undifferentiated carcinoma of the gallbladder. A clinicopathologic, histochemical, and immunohistochemical study of 21 patients with a poor prognosis. *Cancer* 1988; 61:1872-79.
7. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the gallbladder; A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62:1425-32.
8. Chandler JJ, Fletcher WS. A clinical study of primary carcinoma of the gallbladder. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 117:297-300.
9. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of gallbladder; Staging, treatment and prognosis. *Cancer* 1976; 37:141-8.
10. Reding R, Buard JL, Lebeau G, Launis B. Surgical management of 522 carcinomas of the extrahepatic ducts (Gallbladder and periampullary tumors excluded). Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1991; 213:236-41.
11. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiavo GO. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994; 219:275-80.