

İnoperabl Klatskin tümörlü hastaların endoskopik tedavi ile uzun dönem sonuçları

Long-term results of endoscopic treatment in inoperable Klatskin tumor patients

Mustafa ÇELİK¹, Emrah ALPER¹, Behlül BAYDAR², Mahmut ARABUL¹, Zafer BUYRAÇ¹, Fatih CANTÜRK¹, Altay KANDEMİR¹, Serdar AKÇA², Belkis ÜNSAL¹

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, İzmir
Memorial Antalya Hastanesi, ²Genel Cerrahi ve Gastroenteroloji Klinikleri, Antalya

Giriş ve Amaç: Klatskin tümörü ana hepatik kanal ya da sağ-sol intrahepatik kanaldan köken alan ve sistik kanalın açılım yerinin proksimalinde görülen epitelyal safra yolu tümörüdür. Hastalığın tanısı geç konur ve yaşam beklentisi düşüktür. Cerrahi için uygun olmayan hastalarda safranın drenajının sağlanması amacıyla endoskopik ya da perkütan drenaj gibi palyatif tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Bu çalışmada, endoskopik stent ve/veya perkütan drenaj tedavisi ile palyatif tedavi edilen inoperabl Klatskin tümörlü hastaların yaşam sürelerini ve işlemlerinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2008- Eylül 2009 tarihlerinde retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya inoperabl hiler kolanjiokarsinomali 34 hasta dahil edildi. Bismuth sınıflaması göz önüne alınarak hastalığın tipi belirlendi. **Bulgular:** Çalışmaya 19 kadın, 15 erkek hasta dahil edildi, ortalama yaş 71.8±8.9 olarak bulundu. Yedi hastada (%21) yeterli drenaj olmadı. Drenaj sağlanamayan hastalardan 2'sine (%6) perkütan drenaj kateteri yerleştirildi. Perkütan transhepatik kolanjiografi yapılan hastalarda yeterli bilirubin düşüşü izlenmedi. Endoskopik stent sonrası drenajın yeterli olduğu hastalarda ortalama yaşam süresi 145±138 gündü. Stentleme sonrası yeterli drenaj olmayan ve perkütan transhepatik kolanjiografiyi kabul etmeyen 5 hastada ortalama yaşam süresi 13.2±7 gündü. Stentleme sonrası yeterli drenaj olmaması sebebiyle perkütan transhepatik kolanjiografi ile drenaj yerleştirilen 2 hastada ortalama yaşam süresi 22±11.3 gündü. Bismuth I hastalarda ortalama yaşam süresi 164.2±19.3, Bismuth II hastalarda 86±125.6, Bismuth III hastalarda 134.7±130.8, Bismuth IV hastalarda 89.3±132.5 gün saptandı. Bismuth'a göre gruplar arasında yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.317). **Sonuç:** Bu çalışmada, palyatif endoskopik tedavi başarı oranının yüksek olduğunu ve tümörün yerleşim yerinin ortalama yaşam süresi üzerinde etkili olmadığını saptadık. Ancak stentlemenin, palyatif anlamda ortalama yaşam süresine katkıda bulunabileceğini ve en az 2 endoskopik retrograd kolanjiografi seansının hastaların palyatif drenajını sağlamak için denemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Klatskin tümörü, ERCP, drenaj, palyatif tedavi

GİRİŞ

Hiler kolanjiokarsinoma (Klatskin tümörü), ana hepatik kanal ya da sağ-sol intrahepatik kanaldan köken alan ve sistik kanalın açılım yerinin proksimalinde görülen epitelyal safra yolu tümörüdür. Genetik ve çevresel faktörlere bağlı olmak üzere tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır (1). Hastalığın seyri nedeniyle, tanı sıklıkla geç konur ve uzun dönem yaşam beklentisi oldukça düşüktür. Tümörün yerleşim yerinin cerrahi olarak zor ulaşılabilen bir bölge olması ve tanı anında safra yollarından komşuluk yolu ile intrahepatik alana yayılması cerrahi rezeksiyon şansını oldukça düşürmektedir (2). Cerrahi için uygun olmayan hastalarda safranın drenajının sağlanması amacıyla endoskopik ya da perkütan drenaj, foto-

Background and Aims: Klatskin tumor is an epithelial biliary duct tumor arising from main hepatic duct or left-right intrahepatik duct and is proximal to the cystic duct opening. The diagnosis of the disease is late and life expectancy is low. Palliative procedures like endoscopic or percutaneous biliary drainage for the drainage of bile are used for patients contraindicated for surgery. In this study, we aimed to evaluate the efficiency of procedures and survival in the inoperable Klatskin tumor patients given palliative treatment with endoscopic stent and/or percutaneous drainage. **Materials and Methods:** This study was done retrospectively in the Gastroenterology Department of İzmir Atatürk Training and Research Hospital between January 2008 and September 2009. Thirty-four inoperable hilar cholangiocarcinoma patients were included in the study. The classification of disease was done according to Bismuth classification. **Results:** Nineteen females and 15 males were included in the study. The mean age was 71.8±8.9 years. The drainage was inadequate in 7 (21%) patients. Percutaneous drainage catheter was placed in 2 (6%) of the patients in whom drainage failed. The decrease in bilirubin levels was not sufficient in percutaneous drainage-applied patients. Mean survival was 145±138 days in patients with adequate drainage with endoscopic stenting versus 13.2±7 days in 5 patients with insufficient drainage and who did not permit percutaneous drainage. Mean survival in the 2 percutaneous drainage-applied patients due to insufficient drainage after stenting was 22±11.3 days. Mean survival was 164.2±19.3, 86±125.6, 134.7±130.8, and 89.3±132.5 days in Bismuth-classified 1, 2, 3, and 4 patients, respectively. There was no statistical difference between groups according to Bismuth classification (p=0.317). **Conclusions:** In this study, we determined that the success rate of endoscopic treatment was high and the localization of tumor was not effective on average survival. However, we believe that stenting can contribute to average survival in a palliative manner, and a minimum of two sessions of endoscopic retrograde cholangiopancreatography should be attempted to provide palliative drainage in patients.

Key words: Klatskin tumor, ERCP, drainage, palliative treatment

terapi gibi palyatif tedavi seçenekleri sıklıkla kullanılmaktadır. Endoskopik retrograd kolanjiografi (ERC) tümörün tanısının konulmasında (görüntüleme, biopsi ya da sitolojik örnekleme) ve palyatif tedavisinde (endoskopik stentleme) en sık kullanılan yöntemdir (3). Endoskopik drenaj sağlanamayan hastalarda perkütan drenaj ile tedavi yoluna gidilmektedir.

Biz bu çalışmada, cerrahi tedavi ile rezeksiyon şansı olmayan inoperabl Klatskin tümörlü hastalarda endoskopik stent ve/veya perkütan drenaj tedavisi ile palyatif tedavi edilen hastaların yaşam sürelerini ve işlemlerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

İletişim: Behlül BAYDAR

Memorial Antalya Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Zafer Mah. Yıldırım Beyazıt Cad. No: 91 Kepez, Antalya, Türkiye

Tel: + 90 242 314 66 66-4115 • Faks: + 90 242 344 16 78 • E-mail: behlulbaydar@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24.02.2011 **Kabul Tarihi:** 26.03.2011

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2008- Eylül 2009 tarihlerinde retrospektif ve tek merkezli olarak yapıldı. Çalışmaya inoperabl hiler kolanjiokarsinoma tanısı almış 34 hasta dahil edildi. Hastalarla ilgili veriler hastane bilgi işlem veri kayıtlarından elde edildi. Hastalarla ve/veya yakınları ile telefon görüşmesi yapılarak hastaların son durumları hakkında bilgi alındı. Hastaların demografik verileri, başvuru ve takipleri sırasındaki laboratuvar bulguları (bilirubin, alkalen fosfataz, lökosit) ve uygulanan endoskopik tedavi tipi değerlendirmeye alındı. Bismuth sınıflaması göz önüne alınarak hastalığın tipi belirlendi. Bismuth sınıflama verileri, ERC, manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP), bilgisayarlı tomografi (BT), endosonografiden (EUS) elde edildi. Kesin tanı ERC ile yapılan fırça sitoloji ve EUS ile alınan ince iğne aspirasyon sitolojisi (İIAS) ile konuldu. Kesin tanı konan hastaların tamamı rezeksiyon açısından genel cerrahi kliniği ile birlikte değerlendirildi ve tümörün evresi ve/veya hastaların yüksek operasyon riski nedeni ile inoperabl olduklarına karar verildi.

Midazolam 2 mg ve propofol 2-4 mg/kg ile sedatif anestezi altında standart video-duodenoskop (Olympus Exera TJF 145/Olympus Corp./ Japan) kullanılarak ERC yapıldı. Sfinkteratom (Endoflex 0,35 inch Sphincterotome/Endoflex GMBH/Germany) ile koledok kanülasyonu sağlandıktan sonra kolanjiogram ile görüntüler alındı. Takiben 0,35 G ya da 0,25 G guide-wire kullanılarak darlık alanı geçildi. Lezyonun tipine ve darlık alanına göre 7-10 F, 10-12 cm (Flexima Biliary Stent System/Boston Scientific Corp./USA) boyutlarında bir ya da iki adet plastik stent yerleştirildi. İlk seansta başarılı kanülasyon yapılamaması veya stent yerleştirilememesi nedeni ile başarılı işlem yapılamayan hastaların tamamına 2. kez işlem yapıldı. Hastada bilirubin düzeyinin düşmemesi veya artması, düşen bilirubin düzeyinin tekrar yükselmesi, akut kolanjit gelişmesi durumunda stentler değiştirilerek yenilendi. Endoskopik stentleme yapılamayan hastalara sedatif anestezi altında ultrasonografi eşliğinde 18 G perkütan drenaj kateteri yerleştirildi. Perkütan drenajı kabul etmeyen 5 hasta eksterne edildi.

İstatistik analizler SPSS 17.0 for Windows istatistik analiz paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testiyle sınıandı. Kategorik değişkenler frekans tabloları ile, sürekli değişkenler ise ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile birlikte verildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çalışmada $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın ortalama yaşı 71.8±8.9 ve 19'u kadın, 15'i erkek idi. Başvuru anında ortalama bilirubin

20±9.5 U/L, alkalen fosfataz 632±404 mg/dL, lökosit 10378±5440/mm³ idi. Hastaların 4'ü Bismuth I, 10'u Bismuth II, 16'sı Bismuth III ve 4'ü Bismuth IV idi. Hastaların ortalama hastanede kalma süresi 13.35±9.96 gündü. Bismuth I hastalarda ortalama yatış süresi 9.5±6.6, Bismuth II hastalarda 11.9±12.9, Bismuth III hastalarda 13.6±8.8, Bismuth IV hastalarda 19.8±9.1 gün olarak saptandı. Gruplar arasında hastanede yatış süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.43$). ERC yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 118±13 gün olarak saptandı. Onbeş hasta 0-3 ay, 4 hasta 3-6 ay, 5 hasta 6-12 ay arasında ve 3 hasta 12 ay ve üzerinde yaşadı. Endoskopik stent sonrası drenajın yeterli olduğu hastalarda ortalama yaşam süresi 145±138 gün olarak saptandı. Stentleme sonrası yeterli drenaj olmayan ve perkütan transhepatik kolanjiografiyi (PTK) kabul etmeyen 5 hastada ortalama yaşam süresi 13.2±7 gün olarak saptandı. Stentleme sonrası yeterli drenaj olmaması sebebiyle PTK ile drenaj yerleştirilen 2 hastada ortalama yaşam süresi 22±11.3 gün olarak saptandı. Bismuth I hastalarda ortalama yaşam süresi 164.2±19.3, Bismuth II hastalarda 86±125.6, Bismuth III hastalarda 134.7±130.8, Bismuth IV hastalarda 89.3±132.5 gün olarak saptandı. Gruplar arasında yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.317$).

Hastaların 25'inde ilk seansta başarılı endoskopik stentleme yapıldı. Dokuz hasta ise ikinci seansta stentlendi. Otuz iki hastaya tek, 2 hastaya birden çok stent yerleştirildi. Hastaların 12'sinde tekrar stent yerleştirme ve/veya stenti değiştirme ihtiyacı oldu. Bu hastalarda ilk stent yerleştirilmesi sonrası ikinci stent yerleştirme ya da değiştirme süresi ortalama 12.92±17.4 gündü. PTK yapılan hastalarda yeterli bilirubin düşüşü izlenmedi.

Başarılı stentleme sonrası bilirubin düzeyinde yarıya düşüş süresi ortalama 4.83±1.8 gün saptandı. Endoskopik stentleme yapılan 2 hastada akut kolanjit klinik tablosu gelişti ve yatırılarak tedaviye alındı. Bu hastalardan 1'i sepsis nedeniyle tanı sonrası beşinci günde kaybedildi.

TARTIŞMA

Hiler kolanjiyosellüler karsinomlu hastaların büyük kısmı inoperabl ve rezektabl olmayan aşamada tanı almış hastalardır. Cerrahi rezeksiyon şansı bulunan hastalarda 5 yıllık yaşam şansı %20'lere, karaciğer transplantasyonu ile tedavi edilen hastalarda tümörsüz 3 yıllık yaşam şansı %30'lara çıkmaktadır (4-5). Rezeksiyon şansı olmayan hastalarda palyatif tedaviler öne çıkmaktadır. Bilier dekompresyon yapılabilen hastalarda ortalama yaşam beklentisi 4-6 ay iken, drenaj yapılamayan hastalarda yaklaşık 3 aydır (3-6). Fotodinamik tedavinin endoskopik stentleme ile beraber kullanıldığı çalışmada ise yalnızca ERC ile stent uygulanan hastalara göre fotodinamik tedavinin 3-6 ay daha fazla yaşam şansı sağladığı gösterilmiştir (7).

Çalışmamıza dahil edilen 34 hasta üst batın tomografi ve diğer tetkiklerde inoperabl, irrezektabl olduğu saptanan ve biliyer drenaj ile palyatif tedavi edilebilecek hastalardı. Hastaların tamamına ERC ile stentleme denendi. Yirmibeş hastaya ilk seansta, 9 hastaya ikinci seansta endoskopik stentleme yapılabildi. Hastaların %79'unda başarılı drenaj sağlandı. Polydrou ve ark.'nın çalışmasında başarılı stent yerleştirme oranı %89, başarılı drenaj oranı %82 iken (8), başka bir çalışmada başarılı stentleme %73, başarılı drenaj ancak %41 düzeyindedir (3). Fuks ve ark.'nın çalışmasında hastaların %78'inde endoskopik drenaj sağlanırken %14 hastada eksternal drenaj ile tedavi yapılmıştır (9). Bizim stent yerleştirdiğimiz 34 hastanın 7'sinde (%21) yeterli drenaj sağlanamadı. Drenaj sağlanamayan hastalardan 2'sine (%6) perkütan drenaj yerleştirdik. PTK sonrası da yeterli drenaj sağlanamadı.

ERC işlemi sırasında hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. İşlem sonrasında 1 hastada koledoktan duodenuma sızıntı şeklinde kanama izledik. Bu hastada 2 gün sonra kanama medikal tedavi ile durdu. Uzun süre yüksek kalan bilirübinin, karaciğer üzerine toksik etkisine bağlı olarak, protrombin zamanını uzatması ve tümöral dokuyu mekanik olarak travmatize etmemizin kanamaya neden olduğunu düşünmekteyiz. İki (%5) hastada kolanjit geliştiğini saptadık ve tekrar ERC yaparak stent yerleştirdik. Bir hastamız akut kolanjite bağlı gelişen sepsis sonrası eksitus oldu. Fuks ve ark.'nın çalışmasında da benzer komplikasyonlar görüldüğü belirtilmektedir (9). Biz, endoskopik drenaj amacıyla kolay kullanımı ve hastaların ortalama yaşam beklentisinin düşük olması nedeniyle plastik stent kullandık. Rerknimitr ve ark.'nın çalışmasında metalik stent ve plastik stent kullanılarak drenaj sağlanmış, metalik stent kullanılan hastalarda stent tıkanması ve akut

kolanjit gelişme sıklığının diğer gruba göre daha düşük olduğu (%16- %44,7) görülmüştür (10).

Endoskopik drenaj sağlanan hastalarımızın işlem sonrası ortalama yaşam süresi 145±138 gündü. Onbeş hasta 0-3 ay, 4 hasta 3-6 ay, 5 hasta 6-12 ay ve 3 hasta 12 ay ve üzerinde yaşadı. Perkütan drenaj yapılan 2 hastanın ortalama yaşam süresi 22±11.3 gündü. Weber ve ark.'nın çalışmasında endoskopik ve perkütan drenaj sağlanan hastaların ortalama yaşam süresi 359 gün olarak belirtilmektedir. Bilirübin >10 mg/dL olan hastaların daha kısa yaşadıkları görülmüştür. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 195±141 gün, bilirübin değeri <10 mg/dL olan hastalarda ortalama yaşam süresi 541±420 gün saptanmıştır (11). Palyatif ya da küratif cerrahi ve palyatif endoskopik drenaj gruplarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, cerrahi grupta ortalama yaşam 27 ay iken, palyatif drenaj yapılan hastalarda 12 ayın altında olduğu belirtilmektedir (12). Bazı çalışmalarda stentleme sonrası yaşam süresini etkileyen faktörlerden birisinin tümörün Bismuth sınıflamasındaki yeri olduğu saptanmıştır. Tümörün konumu nedeniyle Bismuth II ve III'de endoskopik drenajın, Bismuth IV'de perkütan drenajın daha etkin bir yöntem olduğu belirtilmektedir (13). Biz çalışmamızda, tümörün yerleşim yerinin hastane yatış süresi ve ortalama yaşam süresi üzerinde etkili olmadığını saptadık. Ancak, hastalığın palyatif drenajında stent uygulamasının surveye katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Bu nedenle, ileri evre Klatskin tümörlü hastalarımızın palyatif tedavisinde ilk seçenek olarak ERC ile aynı seansta hastanın beklenen sağ kalım süresini göz önünde tutarak, metalik veya plastik stent uygulamayı tercih ediyoruz. Stent konulamayan hastalarda ise perkütan drenaj kateteri yerleştiriyoruz.

KAYNAKLAR

- Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 189-99.
- Abdel Wahab M, Fathy O, Elghwalby N, et al. Resectability and prognostic factors after resection of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 5-10.
- Liu CL, Lo CM, Lai EC, Fan ST. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic endoprosthesis insertion in patients with Klatskin tumors. *Arch surg* 1998; 133: 293-6.
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Pognastic factors after surgical resection. *World J Surg* 2009; 33: 1247-54.
- Shimoda M, Farmer DG, Colquhoun SD, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma. Analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transpl* 2001; 7: 1023-33.
- Ducreux M, Liguory C, Lefebvre JF, et al. Management of malignant hilar biliary obstruction by endoscopy: results and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 778-83.
- Kahaleh M, Mishra R, Shami VM, et al. Unresectable cholangiocarcinoma: Comparison of survival in biliary stenting alone versus stenting with photodynamic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 290-97.
- Polydrou AA, Cairns SR, Dowsett JF, et al. Palliation of proximal malignant biliary obstruction by endoscopic endoprosthesis insertion. *Gut* 1991; 32: 685-9.
- Fuks D, Bartoli E, Delcenserie R, et al. Biliary drainage, photodynamic therapy and chemotherapy for unresectable cholangiocarcinoma with jaundice. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1745-52.
- Rerknimitr R, Kongkam P, Kullavanijaya P. Outcome of self-expandable metallic stents in low grade versus advanced hilar obstruction. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1695-701.
- Weber A, Landrock S, Schneider J, et al. Long term outcome and prognostic factors of patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 1422-6.
- Veroux M, Madia C, Fiamingo P, et al. Could a high resectability rate improve the long term survival of patients with proximal bile duct cancer? *J Surg Oncol* 2006; 93: 199-205.
- Lee SH, Park JK, Yoon WJ, et al. Optimal biliary drainage for inoperable Klatskin's tumor based on Bismuth type. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3948-55.