



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**SAFRA YOLLARI KANSERLERİNDE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME**  
**FAKTÖRÜ-1 VE EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ EKSPRESYONUNUN**  
**KEMOTERAPİ CEVABI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Nurten İRTEŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2012**



**T.C**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**SAFRA YOLLARI KANSERLERİNDE İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME**  
**FAKTÖRÜ-1 VE EPİDERMAL BÜYÜME FAKTÖRÜ EKSPRESYONUNUN**  
**KEMOTERAPİ CEVABI VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Nurten İRTEŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Ender KURT**

**BURSA-2012**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	i
İngilizce Özet.....	ii
Giriş.....	1
Safra Yolları Kanserlerinin Sınıflaması.....	1
Epidemiyoloji.....	4
Etyoloji.....	5
Moleküler Patogenez.....	9
Patoloji.....	10
Klinik Bulgular.....	13
Laboratuvar.....	14
Görüntüleme Yöntemleri.....	15
Doku Tanısı.....	17
Evreleme.....	17
Tedavi.....	21
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-I.....	29
Epidermal Büyüme Faktörü ve Reseptörleri.....	32
Gereç ve Yöntem.....	36
Bulgular.....	40
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	54
Teşekkür .....	65
Özgeçmiş .....	66

## ÖZET

Safra yolları kanserleri (SYK) safra kesesi ve safra yollarının epitelinden köken alan invaziv tümörlerden (kolanjiokarsinom) oluşur. SYK'nin genelde ileri evrede görülmesi ve standart kemoterapinin yararının sınırlı kalması, klinisyenleri tedavide yeni yöntemlere yöneltmektedir. Bu çalışmanın amacı IGF-I ve EGF ekspresyonunun SYK'de kemoterapi cevabı ve sağkalım üzerine etkisinin incelenmesiydi. Çalışmaya 32 olgu alındı. Olgulara ait preparatlar EGF ve IGF-I proteini ile immünohistokimyasal olarak boyanmıştır. IGF-I ve EGF ekspresyonu sırasıyla %34 ve %100 olarak saptandı. IGF-I ekspresyonu olan olgularda ortalama yaşam süresi 16.09, olmayan olgularda 11.2 ay idi ( $p=0,360$ ). EGF aşırı ekspresyonu olan olgularda 12.04 ay, orta/zayıf ekspresyonu olanlarda 13.2 ay idi ( $p=0.972$ ). IGF-I ve EGF ekspresyonu ile kemoterapi cevabı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak, çalışmamız SYK olan hastalarda IGF-I ve EGF ekspresyonu ile kemoterapi cevabı ve ortalama sağkalım arasında korelasyon olmadığını göstermiştir. Her ne kadar prostat, kolon, mide kanserinde olduğu gibi pek çok adenokarsinomda IGF-I ve EGF ekspresyonunun rolü olabilsede SYK'de bu ilişkinin aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

**Anahtar kelimeler:** Safra yolu kanseri, insülin benzeri büyüme faktörü-I, epidermal büyüme faktörü.

## SUMMARY

### **The Effect of Insulin Like Growth Factor-I and Epidermal Growth Factor Effects on Chemotherapy Response and Survival in Bile Duct Cancer**

Bile duct cancer develops from invasive tumor which arises from the epithelium of the of bile tract and gall bladder. Clinicians usually shift their treatments towards novel approaches, due to the were the fact that the limited efficacy of chemotherapy and the occurrence of tumor in advanced stages in many cases with bile duct cancers. The aim of this study was to analyze the effect of IGF-I and EGF on chemotherapy response and survival in bile duct cancers. A total of 32 patients were included into the study. Pathological speasmens were stained with IGF-I and EGF as immunohistochemically. The expression of IGF-I and EGF were found to be 34% and 100%, respectively. The median survival was 16.09 months in the cases having the expression of IGF-I and 11.2 months in those with no IGF-I expression of IGF-I ( $p=0,360$ ). The median survival was 12.04 months in the cases who had EGF overexpression and 13.2 months in the cases with normal/weak expression of EGF. In our study, no statistically significant difference was found between the expression of IGF-I and EGF and chemotherapy response. As conclusion, our study has showed that there were no correlation between the expression of IGF-I and EGF and the chemotherapy response and survival of patients with bile duct cancer. Although the expression of IGF or EGF may play a role in many adenocarcinomas including prostate, colon and gastric cancer, further researches are required to clarify this role in bile duct cancers.

**Keyword:** bile duct cancer, gallbladder cancer, cholangiocarcinoma, insulin like growth factor-I, epidermal growth factor

## GİRİŞ

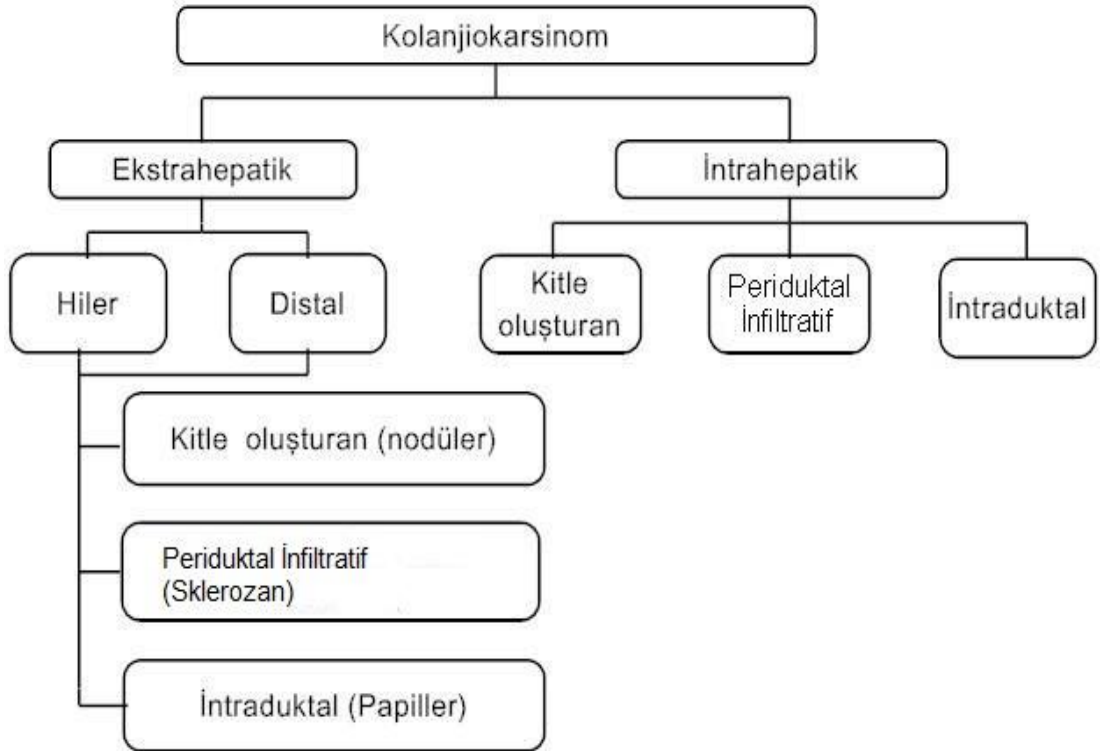
### Safra Yolları Kanserlerinin Sınıflaması

Safra yolları kanserleri (SYK), safra kesesi ve safra yollarının epitelinden köken alan invaziv tümörlerden (kolanjiokarsinom) oluşur. SYK nadir görülmekle birlikte, genelde ileri evrede tanı konmaları sebebiyle mortalitesi yüksek tümörlerdir. Adenokarsinomlar SYK'nın %95'ini oluşturur. SYK geçmişte safra kesesi, ekstra hepatic safra yolu ve ampulla vateri tümörleri olarak sınıflandırılmış, intrahepatik safra yolu tümörleri primer hepatic tümörleri sınıflamasına dahil iken, yakın zamandan itibaren intrahepatik safra yolu tümörleri kolanjiokarsinom içine dahil edilmiş ve kolanjiokarsinom terimi, intrahepatik, perihiler ve distal safra yolları tümörleri için kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1) (1). Safra kesesi kanserleri (SKK) en sık görülen tiptir. Kolanjiokarsinomların (KKA) %60-80'i perihiler, %5-10'u intrahepatik ve %20-30'u distal tümörlerdir (2). Klatskin tümörü olarak da bilinen perihiler kanserler en sık sağ ve sol hepatic kanalların birleşim noktasında (%50-60) görülür ve direk genişleme ile karaciğere invaze olabilirler.

**Tablo-1:** Safra yolları tümörlerinin sınıflaması (1).

Kolanjiokarsinom
İntrahepatik kolanjiokarsinom
Ekstrahepatik kolanjiokarsinom
Perihiler kolanjiokarsinom
Distal kolanjiokarsinom (Ampulla Vater tümörleri dahil)
Safra kesesi kanseri

İntrahepatik ve ekstrahepatik tümörlerin tümör morfolojisine göre yapılan sınıflamasında büyüme paternine göre kolanjiokarsinomlar 3 kategoriye ayrılır: kitle oluşturan, periduktal infiltratif ve intraduktal büyüyen kolanjiokarsinomlar. Alternatif bir sistemde ekstrahepatik tümörler tek başına nodüler, sklerozan ve papiller olarak sınıflandırılmaktadır ki bu sınıflama morfolojik sınıflamaya uymaktadır (3).



**Şekil-1:** Kolanjiokarsinomların sınıflandırılması

Hiler lezyonlar, tümör biyolojisinden ziyade cerrahi karar vermeye daha uygun olan Bismuth-Corlette sınıflamasına göre şu şekilde sınıflandırılır. (Şekil 2) (4).

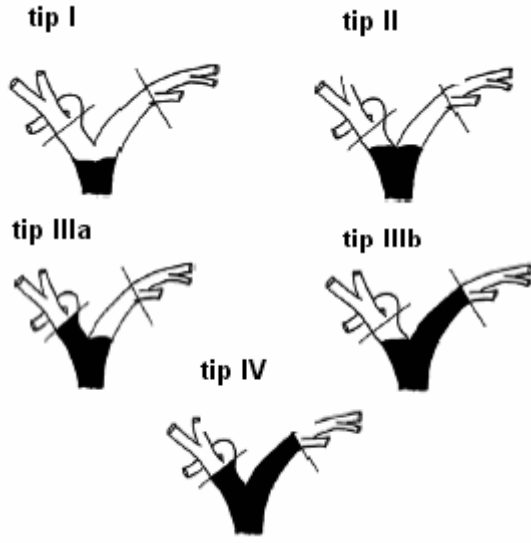
Tip I : Ana hepatic kanalda sınırlı

Tip II : Sağ ve sol ana hepatic kanalı tutan tümörler

Tip III a : Sağ sekonder intrahepatik kanala uzanan

b: Sol sekonder intrahepatik kanala uzanan

Tip IV : Her iki tarafta sekonder intrahepatik kanallara uzanan



**Şekil-2:** Hiler Kolanjiokarsinomların Modifiye Bismuth-Corlette Sınıflandırılması

Hiler kolanjiokarsinomlarda cerrahi dışında etkili bir tedavi yöntemi olmadığı için rezektabilite ölçütleri üzerinde durulmaktadır ve Burke tarafından önerilen “T evreleme sistemi” genel kabul görmektedir (5). Burke portal ven tutulumu ve aynı taraf lobar atrofinin radyolojik özelliklerine dayanarak T evreleme sistemini tanımlamıştır. T evreleme sistemi tümörün lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumuna bakmaksızın lokal hastalık yayılımına dayanmaktadır (Tablo 2) (5).



**Tablo-2:** Burke T Evreleme Sistemi (5).

T	Bilier tutulum	Aynı taraf lobar atrofi	Aynı taraf portal ven tutulumu	Ana portal ven tutulumu
T1	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Hayır	Hayır	Hayır
T2	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Evet	Hayır	Hayır
T3	Bifurkasyon ve/veya sağ veya sol hepatik kanal	Evet/Hayır	Evet	Hayır
T4	Bilateral sekonder kanallar	Evet/Hayır	Evet/Hayır	Evet/Hayır

### **Epidemiyoloji**

SKK, coğrafi dağılımı ve demografik özellikleri yönünden diğer kanser türlerinden farklılık gösterir (14). SKK genellikle ileri yaş grubunda görülür, olguların %75'inden fazlası 65 yaş ve üzeri hastalardır (4). Kadınlarda erkeklerden 2-3 kez daha sıktır (6). Nadir görülen bir kanser türü olup, tüm kanserlerin %0.6-3'ünü oluşturur (7). ABD, Singapur ve Nijerya'da insidansı düşükken (2.5:100.000), İsrail, Şili, Polonya, Japonya, Bolivya ve Meksika insidansın yüksek (ortalama 7.5:100.000) olduğu ülkelerdir (8). ABD'de insidans erkeklerde 1:100.000, kadınlarda ise 2:100.000 olarak bildirilmekte, hastalık Amerikan yerlileri ve Alaskalılarda 6-10 kez daha sık görülmektedir (9). Otopsi serilerinde %0.5, kolesistektomi spesimenlerinde %1-2 sıklıkta saptanır. Otopsilerde saptanan tüm malign tümörlerin %0.8'i, tüm gastrointestinal malignitelerin ise %3-4'ü safra kesesi kanseridir (10).

Hepato-biliyer sistemin en sık (2/3) kanseri olmakla birlikte, gastrointestinal sistem kanserleri içinde 5. sıklıkta (rektum, kolon, pankreas ve mide kanserlerinden sonra) (%2-4) görülmekte ve gastrointestinal sistem kanserlerine bağlı ölümlere 9. sıklıkta neden olmaktadır (11).

KKA insidansı yaşla artar, 65 yaşında pik yapar. Kadın ve erkekteki sıklığı benzerdir. ABD'de KKA insidansı 1:100.000'dir, bununla beraber insidansı giderek artmaktadır. Tüm karaciğer ve SYK'nin %15-25'ini, bütün kanserlerin ise %2'den az kısmını oluşturur (12).

### **Etyoloji**

SKK ile ilişkili etyolojik faktörler Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tablo-3:** Safra kesesi kanserlerinde etyolojide rol alan faktörler

Kolelitiazis
Porselen safra kesesi (safra kesesi duvarının kalsifikasyonu)
Safra kesesi polipleri (>1 cm)
Kronik enfeksiyon (salmonella, helicobacter bilis)
Konjenital safra yolu kistleri
Anormal pankreatikobiliyer kanal bağlantı noktası
Obezite
Kadın cinsiyet
İlaçlar: Metildopa, doğum kontrol hapi, izoniazid
Çevresel karsinojenler (azotoluene, nitrosaminler)

Safra kesesi taşları ile SKK arasındaki neden-sonuç ilişkisi net değildir. Safra kesesi kanserli olguların %74-92'sinde safra kesesi taşı mevcuttur (13). Taşlı kolesistit tanısıyla kolesistektomi yapılan olguların ise yaklaşık %1'inde daha önce şüphelenilmemiş SKK saptanmaktadır (14).

Kolelitiazis tanısıyla kolesistektomi yapılan hastaların %13.5'inde premalign değişiklikler, %8.3'ünde displazi ve %3.5'inde karsinom olduğu saptanmıştır (15). Kanser gelişimi riski, semptomatik kolesistolitiazisli olgularda asemptomatik olgulardan, tek büyük taşı olan olgularda da çok sayıda küçük taşı olan olgulardan daha yüksektir (11, 15). Özellikle 3 cm'den büyük kolesterol taşlarının kanserle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir ve mukozanın kronik mekanik hasarının bu neoplastik transformasyonda ana tetikleyici faktör olduğuna inanılmaktadır (16).

Ülseratif koliti olan olgularda SKK gelişme sıklığı, içinde buldukları popülasyona oranla 5-10 kat daha yüksek olarak bildirilmektedir (4). Bu olgular sıklıkla primer sklerozan kolanjitin eşlik ettiği olgulardır.

Adenomyomatozisin premalign bir lezyon olabileceğine işaret eden kanıtlar giderek artmaktadır. Adenomyomatozisin makroskopisi safra kesesi duvarının fokal ya da diffüz kalınlaşması şeklinde iken mikroskopisinde, epitelyal divertiküllerden kaynaklanan, kalınlaşmış muskuler tabaka içinde epitelle döşeli geniş kistik yapılar izlenir. Bu alanlardan in situ ya da invazif karsinom gelişiminin gösterilmesi, adenomyomatozisin prekanseröz bir lezyon olabileceğini düşündürmektedir. Kolesterol polipleri ve inflamatuvar polipler ise malign potansiyel taşımazlar (17).

Azotoluen ve nitrozaminlerle SKK gelişimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (18).

Koledok kisti olan hastalarda safra kesesi ve safra yolları kanseri insidansı yüksektir. Pankreatiko-biliyer kanal birleşim anomalilerinde SKK gelişme riski artar (19). Bu hastalarda safra kompozisyonundaki değişikliklerin, gen mutasyonlarının ve epitelyal hücre proliferasyonunun safra kesesi mukozasındaki karsinogeneze katkısı olduğu gösterilmiştir (20).

Porselen safra kesesi zemininde gelişen kanser insidansı %15-60 olarak bildirilmektedir (21).

Primer sklerozan kolanjit, bilinen bir kolaylaştırıcı etken olmaksızın intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında gelişen striktürlerin neden olduğu kolestatik bir karaciğer hastalığıdır. Bu olgularda kolanjiokarsinom

daha sık gelişmekle birlikte, SKK de görülebilmektedir. Primer sklerozan kolanjitli olguların %60-72'sinde ülseratif kolitin varlığı dikkat çekicidir (11).

Kronik tifo taşıyıcılığının SKK gelişiminde risk faktörü olduğunu göstermiştir (4). Safra stazı, safra asitlerinin dekonjugasyonu, safrada mutajenik maddelerin üretilmesi ve safra kesesi dokusunda serbest radikallerin konsantrasyonunda artış, bu sürece katkısı bulunan faktörler olarak değerlendirilmektedir. Yüksek beden kitle indeksi, sigara içimi ve kadınlarda menopoz sonrası dönem SKK insidansının arttığı diğer durumlardır (22).

KKA sporadik olarak nadir görülür, genelde altta yatan patolojilere sahiptir. KKA için risk faktörlerinin bir kısmı saptanmıştır (Tablo 4). KKA Primer sklerozan kolanjit (PSC) tanısı olan hastalarda daha erken görülme eğilimindedir (23). PSC'li hastaların yaklaşık %6-11'inde KKA gelişir (24). PSC'li hastaların ekstrahepatik safra kanal mukozası sıklıkla KKA gelişmesine yatkınlık sağlayan displastik değişim gösterir. Kronik ülseratif kolitli (ÜK) hastalarda KKA gelişme riski genel popülasyondan 10 kat daha fazladır (25). PSC ile ÜK'in birlikteliğinde KKA insidansı daha yüksektir (26).

İntrahepatik safra taşları artmış KKA riskiyle ilişkilidir. Safra taşları safra kanal fibrozisini uyararak, staz ve enfeksiyona yol açarak KKA gelişme riskini artırmaktadır. Safra yollarında taş olanların %5-10'unda KKA gelişir. Safra yollarındaki taşlar alındıktan yıllar sonra bile KKA gelişebilir (25).

Karaciğer parazitlerinden *Opisthorchis viverrini* ve *Clonorchis sinensis* enfeksiyonu ile KKA arasında kuvvetli bir ilişki olduğu bilinmektedir. Çiğ balık yeme alışkanlığı olan bölgelerde yaşayan insanlarda sık olarak gözlenmektedir. Bu parazitler safra yollarına ve nadiren safra kesesine yerleşir. Parazitin uyandırdığı karsinojen formasyonu, serbest radikaller ve N-nitrosamin bileşiklerinin deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarına yol açarak bu hastalarda görülen KKA'nın patogenezinde rol oynamaktadır (25,26).

**Tablo-4:** Kolanjiokarsinom etiolojisinde rol oynadığı düşünölen faktörler (23).

Primer sklerozan kolanjit  
Safra yolu adenoması ve biliyer papillomatosis  
Ülseratif kolit  
Cerrahi biliyer-enterik drenaj prosedürleri  
65 yaş ve üzeri  
Kronik hepatit C ve siroz  
Karaciğer parazitik enfestasyonları  
Karoli hastalığı  
Koledokal kist  
Kronik intraduktal taş  
Hepatolitiyazis  
Tifo taşıyıcılığı  
Sigara  
Kimyasal ajanlar (thorotrast, radionuclides, vinlklorid, nitrozaminler)

Thorotrast 20. yüzyılın ilk yarısında radyolojide kullanılan kontrast ajandır ve KKA gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (27). Thorotrast muhtemelen kolanjiositlerde klonal ekspansiyona yol açarak KKA gelişimine yol açar.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonunun KKA için risk olduğu bildirilmiştir ve hem hepatosellöler karsinomun hemde KKA'nın aynı hepatik progenitör hücrelerden köken alabilmesi muhtemel mekanizma olarak öne sürölmüştür (27). KKA için tüm risk faktörlerinin ortak noktası kronik biliyer inflamasyon varlığıdır.

## **Moleküler Patogenez**

Son yıllarda SYK ile ilişkilendirilen moleküler değişiklikleri tanımlamada hücre büyümesinin ve sağkalımının disregülasyonu, anormal gen ekspresyonu, yayılma ve metastaz ile tümör mikroçevresiyle ilişkili konularda pek çok gelişme olmuştur (28). Biliyer sistemde neoplastik transformasyondan sorumlu olaylar hakkındaki bilgi, kolon ve pankreatik malignansilere oranla azdır. Ancak farklı moleküler defektlerin bir kısmı KKA'da ortaya konmuştur. Bu mutasyonlar başlıca onkojenleri ve tümör süpresör genleri içerir (29).

K-ras genlerinin KKA'larda arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ohashi ve arkadaşları intrahepatik KKA'nın %69'da K-ras mutasyonları tespit ettiler (30). Aynı zamanda K-ras'ın aşırı ekspresyonunun daha agresif fenotip ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

p53 geni hücre nükleusundaki proteinleri kodlar ve büyümeyi kontrol eden genlerin transkripsiyonunu kontrol eder. p53 tümör süpresör genin aşırı ekspresyonu KKA'nın %19-66'sında görülmüştür. p53 aşırı ekspresyonu distal KKA'larda intrahepatik tümörlerden yüksektir (31). Ayrıca p16, bcl-2, smad-4 ve Apc gibi tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ile KKA arasında ilişki tesbit edilmiştir. Kromozomal anöploidi periampuller tümörlerin %25'inde rapor edilmiştir (4). İntra hepatik kolanjiokarsinom, hepatosellüler karsinoma benzer şekilde kromozom 4q ve 6q'da heterozigosite kaybı gibi bazı karsinojenik değişiklikler göstermektedir (32). Anormal pankreatikobiliyer kanal birleşim noktası zemininde gelişen safra kesesi kanserleri K-ras mutasyonu ile karakterizedir ve p53 mutasyonu daha geç olmaktadır. Kolelitiazis zemininde gelişen SKKnde ise K-ras mutasyonu nadirdir ve p53 mutasyonu erken dönemde olmaktadır (33). Onkogen mutasyonları K-ras, c-myc, c-neu, cerb-b2, c-met, tümör süpresör genler p53 ve bcl-2'den oluşur (Tablo 5) (29).

**Tablo-5:** Kolanjiokarsinomalarda safra ve serumda salgılanan tümör antijenleri ve ürünleri (29).

<b>MARKERLAR</b>	
<b>SAFRA</b>	<b>SERUM</b>
<b>Tümör antijen ya da ürünleri</b> CEA CA 19-9 CA 125 Sialil-Tn antijen Fibronektin	<b>Tümör antijen ya da ürünleri</b> CEA CA 19-9 CA 50 CA 125 CA 195 CA 242 DU-PAN-2 Sitokeratin 19 fragman
<b>Onkogen</b> K-ras Cerb-b2	<b>Sitokin</b> Interleukin-6
<b>Tümör-suppressor gen</b> p53	<b>Proteaz</b> Tripsinogen-2 Tripsin-2 alfa 1 antitripsin kompleks
<b>Metabolik ürünler</b> Laktat	<b>Peptid</b> Pankreatik polipeptid

### **Patoloji**

Safra kesesi kanserleri infiltratif ve ekzofitik olmak üzere iki ana biçimde gelişir. İnfiltratif kanserler lokalize duvar kalınlaşması şeklinde izlenirken, ekzofitik gelişenler lümenine protrüze olan polipoid bir yapı şeklinde ortaya çıkmakta ve genellikle lümeni dolduran bir kitle olarak izlenmektedir (8). Makroskopik görünümleri farklı olan bu kitleler, papiller ve non-papiller olarak sınıflandırılabilir (8). Japon Safra Yolları Cerrahisi Derneği safra kesesi kanserlerini protrüze tip ve flat tip olarak ikiye ayırmaktadır. Bu sınıflandırmada protrüze tipteki tümörler papiller ya da nodüler olabilir. Gerek protrüze tip ve gerekse flat tip kanserler yüzeysel ya da infiltratif gelişim gösterebilirler (34). Sıklıkla fundusta olmakla birlikte sistik kanal da dahil

olmak üzere safra kesesinin herhangi bir bölümünde gelişebilmektedirler (35).

SKK olgularının %90'ı adenokarsinomdur (4,35). Diğer histopatolojik tipler görülme sıklığına göre; indiferansiye karsinom, adeno-skuamöz karsinom, sarkomlar, karsinoid tümörler, melanom ve lenfomalardır. Çok nadiren fibröz histiositom ve miksoid tümörler de görülmektedir. Olguların %3'ünde ise bu hücre tiplerinin kombinasyonu saptanmaktadır. Hastaların %70'inde tümör iyi diferansiye, yaklaşık %50'sinde mukus salgılayan ve %40'ında papiller tiptedir. Multisentrisite çok yaygındır, hatta olguların bazılarında normal safra kesesi mukozasını izlemek olası değildir (35). Safra kesesi karsinomlarının AJCC (American Joint Committee on Cancer) tarafından yapılan histopatolojik tip sınıflandırması Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** Safra kesesi karsinomlarının histopatolojik tipleri.

<ul style="list-style-type: none"><li>• İn situ karsinom</li><li>• Adenokarsinom, NOS*</li><li>• Papiller karsinom</li><li>• intestinal tip adenokarsinom</li><li>• Berrak hücreli adenokarsinom</li><li>• Müsinöz adenokarsinom</li><li>• Taşlı yüzük hücreli karsinom</li><li>• Skuamöz hücreli karsinom</li><li>• Adeno-skuamöz karsinom</li><li>• Küçük hücreli karsinom**</li><li>• indiferansiye karsinom**<ul style="list-style-type: none"><li>İğsi hücreli ve dev hücreli tip</li><li>Küçük hücreli tip</li></ul></li><li>• Karsinom*</li><li>• Karsinosarkom</li><li>• Diğer</li></ul>
--

\* Türü belirtilmemiş.

\*\*Grade 4 olarak tanımlanır.

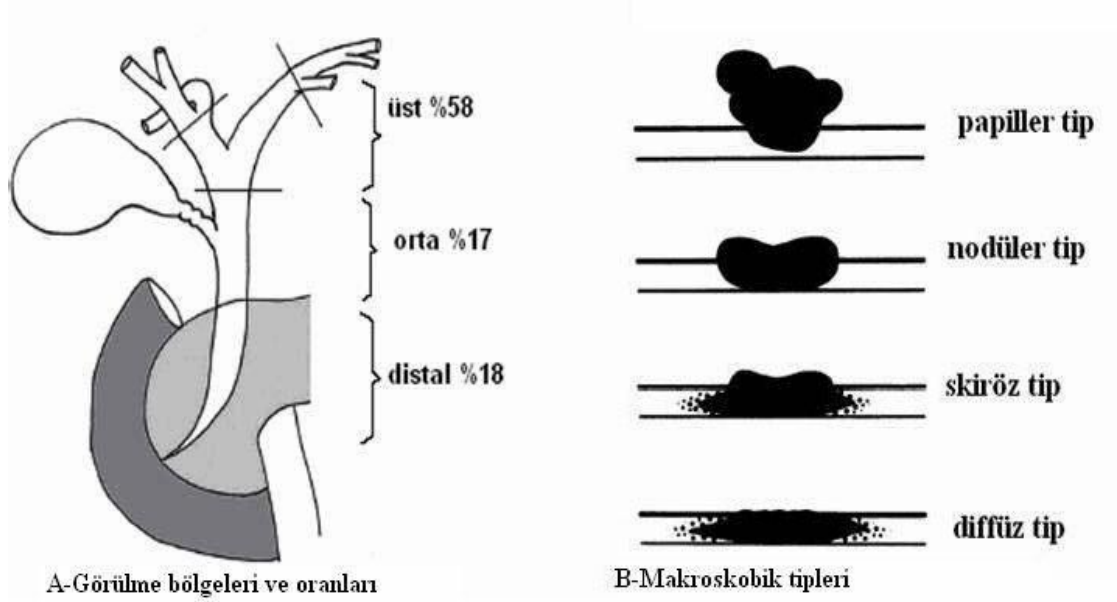
Kolanjiokarsinomlarda histolojik olarak vakaların büyük bir kısmı (%95) adenokarsinomdur ve iyi differansiye olmuş müsin üretenden, kötü



differentiye olmuşa kadar değişebilirler (1,36). Kolanjiokarsinomlar gland sayısı oranına göre iyi differentiye (%95), orta differentiye (%40-94) ve kötü differentiye (%5-39) olarak sınıflandırılır (4). Malign safra kanalı kanserinin histolojik tanısı bazı zamanlar zor olabilir. PSC ve skar oluşumunun meydana geldiği safra kanalından, çok iyi differentiye olmuş az miktarda invazyon yapan kanserin ayrımı güçtür. Safra kanalı kanserlerinin belirgin özelliği olan perinöral invazyon PSC'de bulunmaz. Bu tek ve en önemli diagnostik kriterdir. İntrahepatik KKA'lar mikroskopik olarak iyi ve kötü sınırlara sahip olabilir, tek ve multipl olabilirler. Müsin salgılama oranı kolanjiokarsinomlar içinde %12,9 olarak rapor edilmektedir. Müsin salgılayanlarda prognoz kötüdür. Müsin üretimi, tümör dokusunun asinileri arasında fibrozis ve bariz olarak glandüler pattern hepatoma ile ayırıcı tanıda kullanılan spesifik özelliklerdir (25). Morfolojik özellikleri dikkate alınırrsa, safra kanalı adenokarsinomları papiller, sklerozan ve nodüler olmak üzere subklasifiye edilebilir. En sık olanı sklerozan tiptir. Bunu papiller ve nodüler KKA'lar takip eder. Daha çok distal safra yollarını tutan papiller varyant en iyi prognoza sahiptir. Papiller tip tümörlerin %11'i safra yolu boyunca multifokal tümör şeklindedir. Sklerozan adenokarsinomlar ise hilumda yerleşim gösterirler (37,38). Karakteristik olarak KKA'lar safra kanalı boyunca subepitelyal olarak yayılırlar. Duktus boyunca longitudinal yayılım ve perinöral invazyon, kolanjiokarsinomların önemli karakteristik patolojik özelliğidir. Lokal olarak komşu dokuları invaze eder. Gross incelemede safra kanalı boyunca kanserin longitudinal uzanımını saptamak sıklıkla güçtür. Teşhis konduğunda dissemine metastatik hastalık çok değildir, ancak %15-30 arasındadır. KKA'ların yavaş ilerleyen tümörler olduğu düşünölmekle beraber hastaların %75'inde otopsi bulgusu olarak metastatik hastalığın varlığı gösterilmiştir. Bunların yarısında bölgesel lenf nodlarına ve diğer bir yarısında hepatik ve peritoneal metastazı bulunmuştur (25,26).

Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin %58'si üst, %17'si orta ve %18'i de alt 1/3'lük kısımdan kaynaklanır. Makroskopik olarak 4 tipte görülür. 1-Papiller, 2-Nodüler, 3-Skiröz, 4-Diffüz. Nodüler tip, iyi sınırlı, küçük, lümene doğru büyüyen lokalize kitleler şeklindedir ve daha çok proksimal ve orta

duktuslarda görülür. Nodüler ve skiröz tümörler çevre dokuyu infiltre etmesi nedeniyle rezeksiyonları zordur (39, 40) (Şekil 3 A-B).



**Şekil 3:** A-Ekstrahepatik safra yolu tümörlerinin görülme bölgeleri ve yüzdeleri (39). B-Makroskobik görünümleri (40).

Kolanjiokarsinomların histolojik tipleri şunlardır: karsinoma in situ, adenokarsinoma, papiler adenokarsinom, intestinal tip adenokarsinom, musinöz adenokarsinom, clear cell adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom ve undifferansiye karsinom (4).

### **Klinik Bulgular**

SKK sıklıkla asemptomatiktir. Erken evrede çoğu hastada belirti yoktur veya kolelitiyazise veya kolesistite bağlı veya bunları taklit eden özgül olmayan belirtiler gösterirler. Bu sebeple, hastaların %20'sinde kanser, safra kesesi cerrahisi sırasında tesadüfen tanı alır. En sık belirti sağ üst kadranda ağrı, iştahsızlık, bulantı ve kusmadır. Bazen tıkanma sarılığı da görülebilir ve genelde ileri evre belirtisidir. Hastaların çoğu ileri evrede tanı alır. Nadir

olarak hastalar ekstraabdominal metastaz, hepatomegali, palpable kitle, asit veya paraneoplastik sendrom (ör. ektopik hormon sekresyonu veya akantozis nigrikans) ile ortaya çıkabilir (41).

KKA'lı hastaların klinik bulguları tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Ekstrahepatik yerleşimli KKA'sı olan hastalarda genellikle ağrısız sarılık, koyu renkli idrar, açık renkli gaita, kaşıntı, kilo kaybı, ateş ve halsizlik şikâyetleri gözlenir (29). Sarılık (%90) en sık gözlenen fizik muayene bulgusu iken bunu hastaların yaklaşık %40'ında gözlenen hepatomegali takip eder. Ek olarak kilo kaybı (%29), karın ağrısı (%20), ateş (%9) görülebilir. Sarılığa bağlı olarak hastaların %30'unda kaşıntı görülür. Sadece sağ hepatic duktus veya sol hepatic duktus tutulumu gibi segmental obstrüksiyon olgularında sarılık olmasa da kaşıntı tek semptom olabilir. Eğer tümör portal vene doğru yayılım göstermişse ipsilateral lobe atrofisi görülebilir ve tek bulgu alkalen fosfataz yüksekliği olabilir (42,43). Tümörün duktus sistikusun distaline yerleşmesi durumunda safra kesesi palpe edilebilir (29,44). İntrahepatik KKA'lı hastalarda ise sarılık nadiren gözlenirken en yaygın şikâyet abdominal rahatsızlık, kilo kaybı, iştah azalması gibi nonspesifik şikâyetlerdir. İntrahepatik KKA nadiren kritik olarak karaciğerde (KC) santral bir alanda yerleşebilir ve sonuç olarak eksternal basıyla ana kanalların obstrüksiyonundan dolayı sarılığa sebep olabilir (29). Kolanjit nadiren gözlenir (%10), ancak işlem yapılan hastalarda görülme sıklığı artar. Bu hastalarda enfeksiyondan sorumlu en sık organizmalar E. Coli, Streptokokkus fecalis ve Klebsiella aerogenestir (25,37).

### **Laboratuvar**

Safra kesesi kanserlerinde laboratuvar sonuçları tanısal değildir. Artmış alkalen fosfataz (ALP) ve serum bilirubin değerleri safra kanalı obstrüksiyonu ile ilişkili olabilir. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) düzeyleri genellikle yüksektir, ancak düşük sensitivitesi ve spesifitesi nedeniyle tanısal yararı yoktur (47).

Perihiler ve distal KKA'lı hastaların çoğunda ilk tanı konduğunda total

serum bilirubini, ALP ve gama glutamil transpeptitaz (GGT) belirgin olarak artmıştır. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) genellikle yalnızca minör derecede artmıştır (24). CA 19-9 düzeylerinde artma gözlenir ancak her vakada CA 19-9 yüksekliği olmayabilir. CA19-9 nonspesifik bir testtir ve KKA dışında pankreas, kolon ve mide kanserlerinde, bakteriyel kolanjitte ve jinekolojik malignitelerde CA 19-9'un artmış düzeyleri tespit edilebilir. Ana safra yolları ve hepatik kanalların uzun süreli obstrüksiyonu sonucu yağda eriyen vitaminlerin eksikliği ve uzamış protrombin zamanı gözlenebilir (48,49). İntrahepatik KKA'da ise bilirubin değerleri normal iken artmış ALP değerleri izlenir. İntrahepatik KKA'da CA 19-9 yüksekliği de izlenebilir (50).

KKA hücreleri tanıda potansiyel olarak faydalı insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sekrete ederler. Bir çalışmada IGF-1 safra seviyelerinin kolanjiokarsinomu pankreas kanseri ya da benign safra anormalliklerden ayırmada doğruluğu yüksek oranda saptanmıştır (51). Ancak bu bulguların onaylanması için ek çalışmalar gerekmektedir.

## **Görüntüleme Yöntemleri**

### **Ultrasonografi**

Ultrasonografi (US), genelde kolestaz veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olduğunda ilk yapılan tetkiklerden biridir, fakat kolanjiokarsinom tanısında rolü kısıtlıdır (38). Ekstra hepatik kolanjiokarsinomda, genelde safra yolu dilatasyonu ve safra yolu kalibrasyonunda ani değişiklikler gibi indirekt bulguları tespit eder. İntrahepatik kolanjiokarsinomda nonspesifik hepatik kitle görülür. Doppler ultrasonografi hepatik arter ve/veya portal ven trombozu yada basısı gibi damar yapıları konusunda bilgi verebilir (4). US safra kesesi kitlelerinin gösterilmesinde ve karaciğer invazyonunun araştırılmasında yardımcı olabilir. Endoskopik ultrasonografi (EUS) ise hem invazyon hem de lenf nodu tutulumunun kolaylıkla saptanabileceği bir yöntem olması dolayısıyla hastalığın evrelemesinde oldukça yararlıdır (17).

### **Bilgisayarlı Tomografi**

Bilgisayarlı tomografi (BT) evrelendirme, cerrahi öncesi planlama ve vasküler değerlendirme için kullanılabilir. Hiler tümörler, BT'de zor görüntülenir. Tek bir küçük lobda intrahepatik safra yolu dilatasyonu ve kontralateral lobda hipertrofi görülmesi, lobar kanal obstrüksiyonu ile birlikte aynı tarafta portal venin sarılması durumunda görülen atrofi-hipertrofi kompleksini işaret eder. İntraduktal yayılım, lenf nodu tutulumu ve peritoneal metastaz BT ile optimal değerlendirilememektedir (33).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Manyetik Rezonans**

#### **Kolanjiopankreatografi**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) kolanjikarsinomun görüntülenmesinde en iyi seçeneklerdir. Tümörün yayılımı, biliyer ve hepatik anatomi ve intrahepatik safra yolları konusunda bilgi verirler. Kolanjiokarsinom, MRG'de T1-ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2-ağırlıklı kesitlerde hiperintens görülür. T2-ağırlıklı kesitlerde santral hipointensite santral fibrozisi gösterir. Dinamik kontrastlı MRG'de, kolanjiokarsinom gecikmiş periferik kontrastlanma gösterir (33).

#### **Kolanjiografi**

Kolanjiografi, kolanjiokarsinomda en önemli tanı yöntemidir. Erken tanı yanında intraduktal yayılım konusunda bilgi verir. Üç şekilde yapılabilir: Endoskopikretrogradkolanjiopankreatografi (ERCP), perkütantranshepatik-kolanjiografi (PTK) ve MRCP. MRCP noninvasiv olma ve intra ve ekstrahepatik anatomiye göstermesi sebebiyle avantajlıken, ERCP ve PTK doku tanısı sağlamaları ve biliyer obstrüksiyon drenajı için enstrümantasyon yapılabilme avantajlarına sahiptir. Üç görüntüleme yöntemi arasında seçim tümör lokalizasyonuna göre yapılmaktadır. Distal kolanjiokarsinom, en iyi ERCP ile değerlendirilebilirken, hiler tümörlere stent bazen yalnız PTK ile konul bilmektedir (33).

### **Endosonografi**

Bölgesel lenf nodlarının ve safra yollarının değerlendirilmesi için kullanılır. Şüpheli lenf nodlarından ince iğne aspirasyon biopsisi alınabilir. Peritoneal tümör yayılımına sebep olabileceği için şüpheli bir hiler lezyondan biopsi alınması önerilmez (33).

### **Pozitron Emisyon Tomografi (PET)**

PET, nodüler kolanjiokarsinomları 1 cm iken bile saptayabilir, fakat infiltratif tümörlerde yararı daha sınırlıdır. PET 'in en önemli rolü gizli metastazların saptanmasıdır. Diğer yöntemlerle görüntülenememiş metastazları saptayarak cerrahi yaklaşımı değiştirebilir (33). Kronik inflamasyona bağlı yanlış-pozitif sonuçlar olabileceği unutulmamalıdır.

### **Diğer görüntüleme yöntemleri**

İntra duktal ultrasonografi, endoskopik/perkütanfleksibl kolanjiyoskopi, anjiyografi gibi yöntemler gerektiğinde kullanılabilir.

### **Doku Tanısı**

Doku tanısı genelde ERCP sırasında alınan fırça sitolojisi veya safra kanalı biopsisi ile konulur. Perkütan biopsiden ekim metastazı riski sebebiyle kaçınılmalıdır. Tipik malign hiler biliyer obstruksiyonu olan hastalarda cerrahi öncesi doku tanısı almaya gerek yoktur. PSK'da sitolojinin yorumlanması enflamasyona bağlı reaktif değişiklikler sebebiyle zor olabilir (33).

### **Evreleme**

SYK'de evrelendirme American Joint Commission on Cancer (AJCC) TNM evrelendirmesine göre yapılmaktadır (52). İntrahepatik kolanjiokarsinomlar hepatosellüler kansere benzer şekilde evrelendirilmekte, hilar ve distal tümörler ise ayrıca birlikte evrelendirilmektedir.

## **Safra Kesesi Kanseri AJCC göre TNM Evreleme Sistemi**

### **Primer tümör (T)**

Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör kanıtı yok.

Tis : in situ karsinom.

T1: Tümör lamina propria veya muskuler tabakaya invaze

T1a: lamina propria invazyonu mevcut.

T1b: muskuler tabaka invazyonu mevcut.

T2: Perimuskuler yumuşak dokuya invaze, seroza ötesine ya da karaciğere uzanım yok.

T3: Serozayı (visseral peritonu) perforasyonu ve/veya direk karaciğer invazyonu ve/veya mide, duodenum, kolon, pankreas, omentum ve ekstrahepatik safra kanalı gibi bir komşu organa veya doku invazyonu mevcut.

T4: Ana portal ven veya hepatik arter veya 2 yada daha fazla ekstrahepatik organ yada doku invazyonu mevcut.

### **Bölgesel lenf nodları (N)**

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0: Lenf nodu metastazı yok.

N1: Sistik kanal, ortak safra kanalı, hepatik arter ve/veya portal ven boyunca lenf nodu metastazı mevcut.

N2: Periaortik, perikaval, süperior mesenterik arter ve/veya çölyak arter lenf nodu metastazı mevcut.

### **Uzak Metastaz (M)**

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

**Tablo-7:** Safra kesesi kanseri AJCC göre TNM sınıflaması

Evre	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1-3	N1	M0
Evre III	T1-4	N1-4	M0
Evre IV	T1-4	N1-4	M1

### **Ekstrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde AJCC göre TNM Evrelemesi Sistemi**

#### **Primer tümör (T)**

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör mukoza ve submukozada-(fibromüskler tabakayı aşmamış)

T2: Tümör perifibromüsküler konnektif dokuya invaze (Sekil 8).

T3: Tümörün karaciger, safra kesesi, pankreas ve/veya aynı taraflı hepatik arter (sağ veya sol) veya portal vene invaze.

T4: Tümörün ana portal ven veya bilateral dalları, ana hepatik arter veya diğer yapıların kolon, mide, duodenum ya da abdominal duvara invaze.

#### **N:Bölgesel lenf bezi tutulumu**

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.

N1: Bölgesel lenf bezi tutulumu var (Hiler, çölyak, peripankreatik, superior mezenterik nodlar).

#### **M:Uzak yayılım**

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var



**Tablo-8:** Ekstrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde AJCC göre TNM Evrelemesi Sistemi (52).

Evre	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi bir N	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**İntrahepatik Safra Yolu Tümörlerinde AJCC göre TNM Evreleme Sistemi**  
**Primer tümör (T)**

T1: Vasküler invazyon olmadan soliter tümör mevcut.

T2: Vasküler invazyonu olan tümör veya hiçbiri 5 cm'den büyük olmayan multipl tümör mevcut.

T3: 5 cm'den büyük multipl tümör veya portal veya hepatik venin major bir dalını tutan tümör mevcut.

T4: safra kesesi haricinde komşu organların direkt invaze eden veya visseral peritonu perforasyon eden tümör mevcut.

**N:Bölgesel lenf bezi tutulumu**

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.

N1: Bölgesel lenf bezi tutulumu var.

**M:Uzak yayılım**

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

**Tablo 9:** İntrahepatik KKA'nın AJCC göre TNM sınıflaması (52).

Evre	Tümör	Lenf Nodu	Metastaz
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir T	M1

### **Tedavi**

Kolanjiokarsinomda bireyselleştirilmiş tedavi gerekmesine rağmen hastalığın lokalize ve operabl ya da ilerlemiş ve inoperabl olup olmasına göre tedavi seçeneği değişir. Gerçek operabilite değerlendirmesi sıklıkla sadece eksplorasyon esnasında belirlenebilir (6).

### **Cerrahi Tedavi**

SYK'de ortalama 5 yıllık yaşam beklentisi %5-10'dur. Cerrahi tedavi sadece kür olasılığı sağlar. Distal kolanjiokarsinomlar en yüksek operabilite oranlarına sahipken proksimal, özellikle perihiler tümörler en düşük operabilite oranlarına sahiptir. Yapılan büyük bir seride operabilite oranları distal, intrahepatik ve perihiler lezyonlar için sırayla %91, %60 ve %56 bulunmuştur. Potansiyel olarak küratif rezeksiyonlarda bile tümörsüz sınırlar proksimal tümörlerin sadece %20-40, distal tümörlerin %50'sinde elde edilir. Küratif cerrahi için hastanın ayrıntılı preoperatif değerlendirmesi çok önemlidir. Çünkü hastaların önemli bir kısmında rutin preoperatif radyolojik değerlendirmelerde kolaylıkla saptanamayan peritoneal ve lenf nodu metastazları mevcuttur. EUS, intraoperatif US, laparoskopi, laparoskopik US ve intraduktal US gibi tetkikler faydalı olabilir. Hepatobiliyer ve pankreatik malignansileri değerlendiren bir çalışmada laparoskopi ile hastaların %30'da

bilinmeyen metastazların varlığı gösterilmiştir (13, 62, 53-55).

### **Safra Yolu Kanserlerinin Radyolojik İnoperabilite Kriterleri (29)**

1. Sekonder dalcıklara kadar iki taraflı hepatik safra kanal tutulumu
2. İki taraflı hepatik arter tutulumu
3. Bifürkasyona kadar ana portal ven tutulumu
4. Karşı taraf portal venin tutulumu ile birlikte bir hepatik lobun atrofisi
5. Karşı taraf sekonder hepatik kanal tutulumu ile birlikte bir hepatik lobun atrofisi
6. Uzak metastaz varlığı.

### **Safra Kesesi Kanseri Cerrahi Tedavisi**

Erken evre insidental kanserlerde uygulanacak tedavi şekli hala tartışmalıdır. Bazı yazarlar basit kolesistektomiden sonra uzun sağkalım oranları vermekte ve basit kolesistektominin yeterli olduğunu belirterek re-operasyon önermemekteyken, bir kısım yazarlar basit kolesistektomiden sonra loko-rejyonel rekürrens bildirmektedir (54-58). Bunun nedeni, özellikle muskuler tabakada tümör invazyonu olan (T1b) bazı olgularda lenf nodu metastazı da (N1) olabilmesi ve bu olguların aslında lokal ileri tümör olarak kabul edilmeleri gerekirken yanlışlıkla erken tümör olarak değerlendirilmeleridir. SKKnde yayılımın olduğu ilk lenf nodu sistik veya perikoledokal noddur (14). Sistik lenf nodu basit kolesistektomide spesimen içinde kalmaktayken, perikoledokal lenf nodu çıkarılmamaktadır. Dolayısıyla bazı insidental SKK olguları, buldukları gerçek evrenin altında değerlendirilmekte ve gereken tedavi uygulanmamış olmaktadır.

T2 olguların yaklaşık yarısında lenf nodu metastazı (N1) olabileceği gösterildiğinden, bu olgularda re-operasyon gerekliliği yaygın kabul görmektedir (55,59-60). Re-operasyonda; karaciğer safra kesesi yatağının, 2 cm karaciğer dokusu içerecek tarzda, non-anatomik "wedge" rezeksiyonu ile hepato-duodenal ligaman ve postero-superior pankreatikoduodenal lenf nodu

diseksiyonu (genişletilmiş kolesistektomi) yapılmalıdır (14). Bazı yazarlar yeterli lenf nodu diseksiyonu sağlayabilmek için safra yolunda eksize edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (55,59-60). T2 tümörlü olgularda 3 yıllık sağkalım oranı basit kolesistektomi yapıldığında %28 iken, genişletilmiş kolesistektomi sonrası %91 olarak bildirilmektedir (57).

Tümörün safra kesesi duvarı ötesine invaze olduğu olgularda (T3, T4) küratif rezeksiyon sağlayabilmek için segment IVb ve V'i içeren hepatektomi, hatta genişletilmiş sağ hepatektomi uygulamak gerektiği ileri sürülmektedir (14,61). Küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %50 düzeyinde bildirilirken, küratif rezeksiyon uygulanma şansı olmayan olgularda %0.5-1 arasındadır (54,60,62).

### **İntrahepatik Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi**

İntrahepatik KK'da da en etkili tedavi cerrahi rezeksiyondur. Genellikle tanı konduğunda büyük boyutlara eriştiğinden, geniş hepatik rezeksiyon gerektirir. Cerrahi yaklaşımda yine temel amaç tümör negatif sınır elde etmektir. Bu yüzden selektif ipsilateral portal ven embolizasyonunun cerrahi prosedüre eklenmesi önerilmektedir. Portal ven embolizasyonunun daha agresif hepatik rezeksiyon ve daha fazla küratif tedaviye imkan sağladığı bazı raporlarda ileri sürülmektedir (44,53).

### **Perihiler Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi**

Porta hepatis proksimalindeki anatomik bölge üzerinde yerleşen tümörlerin cerrahisi güçtür, buna rağmen prognozun ana belirleyicisi tümörün histolojik evresidir (37). Sadece safra kanal rezeksiyonu, hepatik kanal bileşkesi ve kaudat lob dallarının erken tutulumundan dolayı yüksek lokal rekürrens oranlarına yol açar. Modifiye edilmiş hepatik rezeksiyonunun eklenmesi rezektabilite oranlarını iyileştirir. Tip 1 ve 2 lezyonlar için ekstrahepatik safra kanallarının ve 5-10 mm safra kanal marjini ile safra kesesi en-blok rezeksiyonu ve Roux-en-Y hepaticojejunostomili reyonel

lenfadenektomi prosedürü uygulanır. Tip 3 tümörler için yukardaki işleme ek olarak hepatik lobektomi yapılır. Tip 2 ve 3 lezyonlar sıklıkla kaudat lob kanallarını tuttuğundan cerrahların çoğu rutin kaudat lob rezeksiyonu tavsiye eder. Tip 3 ve 4 lezyonlarda deneyimli merkezlerde hepatektomi ve portal ven rezeksiyonu gibi agresif yöntemler rutin uygulanmaktadır. Seçilmiş hastalarda 5 yıllık survi oranları %20-50 arasındadır (27).

### **Distal Kolanjiokarsinom Cerrahi Tedavisi**

Distal lezyonlar genellikle pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi (Whipple prosedürü) ile tedavi edilir. 5 yıllık survi oranları ortalama %15-25'tir, fakat seçilmiş hastalarda (nod-negatif hastalık için komplet rezeksiyon alan hastalar) %55 kadar yüksek olabilir. Perihiler tümörler üst hepatoduodenal ligament içinde seyrederek karaciğer ve majör vasküler yapılara uzanabilirler. Bu yüzden operasyon öncesi değerlendirilmeleri zordur (63,64,65).

### **Preoperatif Biliyer Dekompresyon**

Obstruktif sarılıkla başvuran hastalarda preoperatif safra drenajının laparotomiden önce gerekli olup olmadığı tartışmalıdır. Klinik çalışmalarda sonuçlar değişkendir. Genellikle stentlemeden kaçınılır. Çünkü cerrahların çoğu intraoperatif olarak stent varlığını, proksimal tümör varlığını belirlemede bir engel olarak görür. Öte yandan kolestaz, karaciğer disfonksiyonu ve biliyer siroz, biliyer tıkanıklığın uzamasıyla hızla gelişir. Karaciğer disfonksiyonu derecesi cerrahi sonrası mortalite ve morbiditeyi artıran temel faktördür. Serum bilirubin düzeyi 10 mg/dl'den yüksek olanlarda preoperatif safra drenajının yapılması, serum bilirubini 3 mg/dl'nin altına geriledikten sonra operasyon girişiminde bulunulması tavsiye edilmektedir. Ancak direkt olarak cerrahi önerenler de vardır (27). Biliyer stentleme malign biliyer darlığı olan hastalarda, sarılığın düzeltilmesinin etkili bir yoludur, fakat sağkalım

üzerinde anlamlı etkisi yoktur. Stent sayısı ve stent tipi tümörün anatomik yerleşimine göre ve beklenen sağkalım süresine göre bireyselleştirilmelidir.

### **Preoperatif Portal Ven Embolizasyonu**

Karaciğer volümü %25'den az olan hastalarda rezeksiyondan önce lobar hipertrofiye neden olmak için portal ven embolizasyonu önerilmektedir (27).

### **Adjuvan Tedavi**

Tam cerrahi rezeksiyon sonrası en sık nüks şekli lokal nükstür. Bir çok yazar lokal kontrolü sağlamak için cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi ± kemoterapiyi desteklemektedir (29).

SKKnde; T1N0 tümör dışındaki hastalarda adjuvan olarak 5-fluorourasil (5-FU)-bazlı kemoterapi ve radyoterapi önerilmektedir. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda yapılmış küçük bir çalışma eksternal radyoterapi ile eşzamanlı 5-fluorourasil (5-FU) verilmesinin 5-yıllık sağkalımı arttırdığını (%64'e karşı %33) göstermiştir (66). Safra kesesi kanserlerinde adjuvan kemoterapi ile ilgili yapılan randomize faz III çalışmada cerrahi sonrası adjuvan 5-FU ve mitomisin-C verilmiş ve 5-yıllık genel sağkalımda uzama gösterilmiştir (%26'ya karşı %14, p=0.03) (67).

Kolanjiokarsinomda; İntrahepatik kolanjiokarsinomda adjuvan tedavi ile sağkalım yararını gösteren randomize çalışma yoktur. Bu sebeple hastalar R0 rezeksiyon sonrası ilaçsız izlenebilirler. Rezeksiyon sonrası cerrahi sınırı pozitif olan (R1 ve ya R2) hastalara ise rezeksiyon, ablatif tedavi veya randomize klinik çalışma olmamasına rağmen radyoterapi ± 5-FU veya gemcitabine bazlı kemoterapi önerilebilir. Ekstrahepatik kolanjiokarsinomda da adjuvan tedaviyi destekleyen randomize çalışma yoktur. R0 rezeksiyon yapılanlar ilaçsız izlenebilir veya 5-FU bazlı kemoradyoterapi alabilir (68). Lenf nodu pozitifliği olan veya R1–2 rezeksiyon yapılan hastalarda, 5-FU bazlı kemoterapi ile konkomitan radyoterapi düşünülmelidir. Özellikle hiler

kolanjiokarsinomda cerrahi sonrası adjuvan tedavi verilmesinin son yıllarda hastalık seyrinde görülen iyileşmeye katkısı olduğu düşünülmektedir (69).

### **Neoadjuvan Tedavi**

Neoadjuvan kemoradyoterapinin rutin kullanımını destekleyen veri olmamakla birlikte, 9 hastalık ufak bir çalışmada umut verici sonuçlar elde edilmiştir (70).

### **Lokal-İleri, Metastatik veya Lokal Nüks Gelişmiş Hastalıkta Tedavi**

Hastaların %50-90'ı ileri evrede başvurmaktadır. Bu hastalarda debulking cerrahinin yeri yoktur. Tedavinin amacı semptomlarının giderilmesi, yaşam kalitesini iyileştirilmesi ve yaşam süresinin uzatılmasıdır. Tedavi seçenekleri destek tedavi, radyofrekans ablasyon veya kriyoterapi gibi ablatif tedaviler, radyoterapi, konkomitan kemoradyoterapi ve kemoterapidir.

### **Radyoterapi**

Tam cerrahi rezeksiyonu takiben lokal yineleme sıklığı ve birçok çalışmacı postoperatif radyasyonu önermektedir (29). KKA'lı hastalarda eksternal radyasyon, intraoperatif radyoterapi, internal radyoterapi, radyoimmünoterapi ve yüklenmiş partikül radyasyonu içeren bir dizi metot kullanılabilir. Radyoterapinin sağkalım süresi üzerine etkisi gösterilememiştir, ancak lokal hastalığın kontrolü üzerinde etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (29,71). Radyoterapi, biliyer dekompresyona ve ağrının hafifletilmesine katkıda bulunabilir. Radyasyon ve kemoterapi kombinasyonunun tek tedavi rejimlerinden daha üstün olduğu düşünülse de bu durum açık olarak ortaya konmamıştır (4,29,71).

## **Fotodinamik Terapi**

Tümör hücreleri içinde biriken fotosensitizer bir ilacın (sodyum porfimer) intravenöz enjeksiyonundan 24–48 saat sonra belirli bir dalga boyundaki ışık ile fotoaktivasyonu sonucu tümör hücrelerinde ölüm oluşturulması işlemidir. Fotoaktivasyonu, perkütan veya endoskopik yolla tümöral darlık düzeyine yerleştirilen bir kateter aracılığıyla oluşturulan non-termal lazer ışığı (630 nm dalga boyunda) sağlamaktadır. Böylece yarı-seçici bir destrüksiyon, programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ile sağlanmış olmaktadır. Bu tedavi daha çok yüzeysel tümöral dokuya etkili olmakta, derine penetrasyon gösterememektedir. Bu nedenle de çoğunlukla metalik stent yerleştirilen Bismuth tip III ve IV tümörü olan hastalara (stent öncesi veya sonrası) Fotodinamik terapi (FDT) uygulanmaktadır. Elde olunan sonuçlar umut vericidir (72,73). Yapılan çalışmalarda FDT'nin hastaların sağkalım sürelerini uzattığını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiştir (74-75).

## **Ortotropik Karaciğer Transplantasyonu**

Kolanjiokarsinom tedavisinde standart bir tedavi yaklaşımı olarak düşünülmemektedir. Sadece klinik araştırma protokollerinin bir parçası olarak erken evre hastalıklı seçilmiş hastalarda düşünülebilir (27). KKA'lı seçilmiş hasta gruplarında KC transplantasyonunun sonuçlarının diğer kronik KC hastalığı için uygulanan transplantasyon sonuçları ile benzer olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte halen bazı araştırmacılar KK tedavisinde KC transplantasyon endikasyonunu sadece araştırma protokolünün parçası olarak tanımlamışlardır (44,29,76).

## **Sistemik Kemoterapi**

Hasta sayısının azlığı ve hasta grubunun heterojenliği sebebiyle, SYK'de randomize çalışma sayısı azdır. Klinik deneyim daha çok küçük faz II çalışmalara dayanmaktadır. Kemoterapinin sağkalım faydası ve yaşam



kalitesinde artışa yol açtığı pankreas kanseri ve SYK hastalarının çalışmaya beraber alındığı randomize bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışma da 5-FU/leukovorin/etoposide kemoterapisi en iyi destek tedavi ile karşılaştırılmıştır (77).

Fluorpirimidinlerin (5-FU, UFT, kapesitabin, S1) tek başlarına kullanımları 6-8 ay civarı medyan genel sağkalıma yol açmakta, bunlara cisplatin eklenmesi medyan sağkalımı 10-12 aya çıkarmaktadır (78-89).

Tek ajan gemsitabin ile %16–36 cevap oranı, 6–11 aylık medyan sağkalım elde edilmektedir (90-93). Tolerabilitesi, ümit verici cevap oranı ve sağkalım sonuçları sebebiyle, gemsitabin diğer ajanlarla kombine edilmiş ve kabul edilebilir toksisite profili korunmuştur. Gemsitabinin, cisplatin veya oxaliplatinle kombine edildiği çalışmalarda, tek ajan gemsitabin ile yapılan çalışmalardan daha yüksek cevap oranı ve medyan genel sağkalım görülmektedir (94-100). Gemsitabin-oksaliplatin kombinasyonu, gemsitabin-cisplatin kombinasyonuna benzer sonuçlara yol açmış, fakat daha az yan etki görülmüştür. Andre ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve gempcitabin ve oxaliplatin verilmiştir. ECOG performans statüsü 0-2, serum bilirubini <2.5 mg/dl olan ve daha önce kemoterapi almamış olan hastalarda medyan sağkalım 15.4 ay iken; performansı kötü (ECOG PS >2), serum bilirubini >2.5 mg/dl olan ve/veya daha önce kemoterapi almış olan hastalarda medyan sağkalım 7.6 ay olarak bildirilmiştir (100). Gemsitabin, 5-FU ve kapesitabin ile kombine olarak da çalışılmış, kapesitabin kombinasyonu ile oxaliplatin kombinasyonlu çalışmalara benzer sonuçlar elde edilmiştir (92,101-105).

Yakın zamanda 1999-2006 arasında yapılmış 104 kemoterapi çalışmasındaki 1368 SYK hastanın sonuçları analiz edilmiş, gemsitabinin en etkin ajan olduğu görülmüştür (106). Tüm hastalarda medyan sağkalım 8.2 ay olarak bildirilmiştir. Safra kesesi tümörlerinde cevap oranı daha yüksekten (%36'ya karşı %18), kolanjiokarsinomlarda medyan sağkalım daha uzun (9.3 aya karşı 7.2 ay) bulunmuştur. Gemsitabin ve platin içeren rejimler ile cevap oran ve progresyona kadar geçen sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır.

## **İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-I**

Canlıda dokuların büyümesi ve gelişmesi büyüme hormonunun (Growth Hormon; GH) etkisi ile olmaktadır. GH bu etkisini direkt olarak değil de, bir faktör aracılığı ile göstermektedir. Bu aracı faktör de doku ve organlarda otokrin veya parakrin mekanizma ile etki gösteren somatomedinlerdir (107). Yapılan bir çalışmada araştırmacılar plazma protein fraksiyonlarından iki peptid izole etmeyi başarmışlardır. İzole edilen peptidlerden bazik yapıda olan 70 aminoasitten, hafif asit yapıda olan peptid ise 67 aminoasitten oluşmaktadır. Bu iki peptidin yapısal olarak %70 oranında birbirine benzer aminoasit dizilimine sahip olduğu belirlenmiştir. İki peptidin, in vitro olarak fonksiyonlarının ve yapısal özelliklerinin yaklaşık %50 oranında insüline benzerlik gösterdiği saptanmıştır. İnsülinin homoloğu olduğu belirlenen bu iki peptidden bazik olana "insulin benzeri büyüme faktörü -I (IGF-I)", hafif asidik olana "IGF-II" isimleri verilmiştir (108,109). Bazik yapıda ve 70 aminoasitten oluşan peptidin aslında bilinen somatomedin-C olduğu belirlendikten sonra terminolojide oluşabilecek karışıklığı önleyebilmek için, tek bir isimlendirme tercih edildi ve "IGF-I" terimi kullanılmaya başlandı (110-112).

## **İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-I'in Moleküler Yapısı**

Tanımlanan iki farklı insan IGF-I öncül proteininden biri, 153 aminoasitli "IGF-IA" diğeri ise 195 aminoasitli "IGF-IB" dir. Her iki öncül proteinin ilk 134 aminoasiti benzerdir. Böylece birbirine benzeyen iki öncül protein "pre-pro-IGF-I peptid'i" olarak adlandırılmakta ve aynı IGF-I geninden köken almaktadır (113). IGF-I peptidinin aminoasit dizilimleri belirlenmiş olmasına rağmen, bu peptidin sentezi ve öncül proteinden olgun peptidin oluşumu ile ilgili aydınlatıcı bilgiler ise son derece azdır (114).

## **İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü -I Reseptörü**

IGF-I peptid proteini de dahil olmak üzere tüm büyüme faktörleri, etkilerini hedef hücre membranında bulunan spesifik reseptör proteinine bağlanarak göstermektedirler. Büyüme faktörleri, spesifik reseptör proteinlerinin ekstrasitoplazmik domainlerine bağlandığı zaman, reseptörlerin intrasitoplazmik kısmı aktive olarak, hücre içi sinyallerin başlatılmasına neden olurlar (115). Monomer yapısındaki reseptör proteinin, sisteinden zengin ekstrasitoplazmik kısmı ile tirozin-kinaz aktivitesine sahip intrasitoplazmik kısmı bulunmaktadır. IGF-I spesifik reseptör proteini, bir membran proteini olup, moleküler ağırlığı 350.000 Mr'dır. 2  $\alpha$  ve 2  $\beta$  subünitelerden oluşur. Bu dört subunit disülfid bağları ile birbirine bağlıdır. Tetramer yapıdaki  $\alpha$  subunitesi, reseptörün ekstrasitoplazmik kısmını oluşturur ve IGF-I molekülü ile bağlanır.

B subunitesi ise tirozin-kinaz aktivitesi gösteren intrasitoplazmik kısmını oluşturur. IGF-I reseptör (IGF-IR) bağlanması ile reseptörün intrasitoplazmik tirozin-kinaz kısmındaki tirozin aminoasitleri fosforilize olur (116). Reseptörün intrasitoplazmik kısmının fosforilasyonu ile "insülin reseptörü substrat-1 (IRS-I)" isimli bir başka protein de fosforilize olarak, hücre içi sinyallerle ilgili diğer proteinleri aktive eder (117).

## **İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü -I'in Bulunduğu Anatomik Yapılar**

IGF-I lokalizasyonu belirlenen organlar; karaciğer ve safra yolları, pankreas, sindirim sistemine ait yapılar, tükürük bezleri, kas dokusu, kıkırdak dokusu, kemik dokusu, bağ dokusu, kadın ve erkek genital organları, böbrekler, merkez sinir sistemi, pineal cisim, tiroid ve paratiroid bezleri, adrenal bez, dalak, timus, lenf nodları, solunum sistemine ait yapılar, kemik iliği, eritrositler ve deridir (118-122). Maternal ve fetal orjinli hücrelerin oluşturduğu kompleks bir yapı olan plasentada da IGF-I varlığını gösteren çalışmalar mevcuttur (118,121). İdrar, lenf sıvısı, beyin omurilik sıvısı, anne

sütü, tükürük ve ejakulat gibi vücut sıvılarında da IGF-I bulunmaktadır (120,123-129). IGF-I serum konsantrasyonunun fetal dönemde yüksek, doğumu izleyen ilk 1-3 gün içinde çok düşük, daha sonra ilerleyen yaş ile birlikte artarak pubertede 2-3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Puberteden sonra yavaş yavaş düşerek, 25-60 yaş arası sabit kaldığı, 60 yaştan sonra ise belirgin bir düşüş gösterdiği saptanmıştır (130,131). Erişkin IGF-I değerleri, hazır kit kullanılarak “duplicated direct assay immunoradiometric testlerle” serumda  $19.8 \pm 2.5$  ng/ml, idrarda  $27.4 \pm 2.3$  ng/ml olarak saptanmıştır (132).

### **İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü -I'in Fonksiyonları**

IGF-I, fetal ve çocukluk evresi boyunca normal gelişmede esas rol oynar. Erişkin dönemde ise bu sistem hücre sel metabolizmada rol oynadığı gibi, hücre proliferasyonu ve apoptozisin önlenmesi gibi fonksiyonların regülasyonunda da rol alır. Bununla birlikte bozulmuş stimülasyon malign büyümenin gelişimi ve progresyonuna katkıda bulunabilir (133). IGF-I, mitojenik ve antiapoptotik etkiye sahip olan peptid yapıda bir hormondur. IGF-I'in %99'a yakın bir kısmı dolaşımda bağlı olarak bulunur (134). Geri kalan kısım ise serbest haldedir ve IGF-I'in biyolojik olarak aktif olan kısmı serbest olan kısmıdır (135). IGF-I'lerin etkileri dolaşımda bulunan 6 protein tarafından kontrol edilmektedir (136). IGF-I serumda bu proteinlerden İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'e bağlı olarak bulunur (137). IGFBP-3, IGF-I'e bağlanarak IGF-I'in kendi reseptörüne bağlanmasını engeller. Böylece dolaşımdaki serbest IGF-I düzeyini düşürür. Ayrıca IGFBP-3 apoptozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye de sahiptir (126). Fizyolojik olarak IGF-I büyüme hormonunun etkisinden sorumlu majör mediatördür. Hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine güçlü bir etkisi vardır ve apoptozisin güçlü bir inhibitörüdür. IGFBP-3 ise apoptozisi uyararak IGF-I'in mitojenik etkisini inhibe eden antiproliferatif etkiye sahip bir proteindir (138). IGF-IR, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir hücre membran reseptörüdür. Herhangi bir nedenle IGF-IR aktive edilince,

hücre içi tirozin fosforilasyon zinciri indüklenir ve bu da sonuçta hücre proliferasyonu ve transformasyonu için gerekli transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna yol açar. Ayrıca anjiogenezis faktörlerini uyararak, yeni damar oluşumunu düzenleyip tümörün büyümesini başlatırlar (139). IGF-IR uyarılmasını antogonize eden veya IGFBP-3 fonksiyonlarını arttıran girişimlerin, insan kanseri modellerinde tümör hücre gelişimini durdurduğu gösterilmiştir. Bir çok tümör tipinde serum IGF-I düzeylerinin yükseldiği ve IGFBP-3 seviyelerinin de düştüğü tespit edilmiştir (140). Serum IGFBP-3 düzeyi, seks, pubertal durum ve yaşla değişiklik gösterir. Serum konsantrasyonları doğumdan sonra puberteye kadar artar, pubertede tepe noktasına ulaşır ve sonraki dönemde giderek düşer. IGFBP-3 aynı zamanda nutrisyonel durumdan da etkilenir (140). Serum IGF-I düzeyleri yaşlılarda, genç erişkinlere göre % 20-80 daha düşüktür. Bunun nedeni yaşlı bireylerin daha sedanter yaşayıp, daha az protein ve karbonhidrat tüketiyor olması ve daha da önemlisi yaşla birlikte GH salınımının azalmasıdır (141).

### **Epidermal Büyüme Faktörü ve Reseptörleri**

Epidermal büyüme faktörü 1962 yılında Dr. Stanley Cohen tarafından erkek farelerin submandibular bezi ve insan idrarından elde edilmiştir. Cohen, sinir büyüme faktörünü (NGF) izole etmek için yaptığı çalışmalar sırasında elde ettiği maddenin NGF'den farklı etkide olduğunu gözlemlemiştir. Bu maddeyi yeni doğan farelere hergün verdiği göz kapaklarının erken açıldığını ve dişlerin erken çıktığını saptamıştır. Bu maddeye, epidermin gelişimini hızlandırdığı için epidermal büyüme faktörü adını vermiştir (142,143). Gregory ve arkadaşları; insan idrarının, köpeklerde mide asit salgısını baslattığını bulmuş ve bu etkin maddeye ürogastron adını vermişlerdir. Daha sonra ürogastronun fare EGF'sine benzediğini saptamışlardır. Bu nedenle bu madde, insan EGF'si olarak adlandırılmıştır (144).

EGF tam olarak 1972 yılında belirlenmiş ve aminoasit dizilimi ortaya konulmuştur. EGF 53 aminoasitlik 6 kDa molekül ağırlığında 3 disülfid bağı

içeren tek zincirli bir polipeptit olup birçok vücut sıvısı ve dokuda varlığı gösterilmiştir. EGF; idrarda, mide ve pankreas sıvısında, seminal ve prostat sıvısı, süt ve kan ile duodenumun Brunner bezleri, over, tiroid, özofagus, böbrek, karaciğer ve akciğerde bulunur. Etkin olduğu hücrelerde iyon alınımını, glikolizi, DNA ve RNA sentezini arttırıcı özelliği vardır (142,143). EGF ile uyarılan hücre, sonuçta DNA sentezi ve hücre bölünmesine yol açan bir dizi olayı başlatır. Hücre döngüsünün denetimi G1 evresinde yapılır. Bu evrede hücre, çevreden aldığı tüm bilgileri toplar, değerlendirir ve büyüme konusunda karar verir. EGF'nin etkisinde yaklaşık 10-24 saat sonra hücre DNA sentezine yol açan hızlı bir biyokimyasal ve fizyolojik sürece girer. Ancak DNA sentezinin oluşumu için, sentez öncesi G0/G1 evresi süresince (8-10 saat) EGF varlığı gereklidir. EGF fetal tavşanlara uygulandığında akciğer gelişimini hızlandırıcı etki gösterir. Anne EGF'si plasentadan geçemez, erişkinde de kan-beyin engelini aşamaz (143).

EGF reseptörleri O'Keefe ve arkadaşlarınca belirlenmiştir ve Cohen tarafından izole edilmiştir (145). Epidermal büyüme faktörü reseptör ailesi; EGFR (cerbB-1), cerbB-2, cerbB-3, cerbB-4 proteinlerinden oluşan 4 üye içermektedir. Reseptör, kan hücreleri dışında çok geniş hücre ve doku grubunda da tanımlanmıştır. cerbB-1 her üç germ hücre tabakasından kaynaklanan sağlıklı hücrelerden (deri, karaciğer, gastrointestinal sistem) eksprese olur. Trombosit degranülasyonu sırasında salınır (146). Epidermal büyüme faktörünün; epitel hücreleri, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır. Anjiyogenezi ve kollagen aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir (144). EGFR, malign hücrelerden de (kolon, baş-boyun, küçük hücreli olmayan akciğer, böbrek, meme, over, pankreas, mesane kanserleri ve gliyoma) eksprese olur. Örneğin normal hücrelerde EGFR ekspresyonu hücre başına 40-100 bin reseptördür. Malign epitelyal hücrede bu sayı artmıştır; meme kanserinde hücre başına 2 milyon EGFR'den bahsedilmektedir (147). Fizyolojik olarak cerbB-1 ve cerbB-2'nin eksprese olduğu hücre grubu oldukça geniştir. Ancak cerbB-3 ekspresyonu daha çok epitelyal ve nöroektodermal hücrelerde sınırlıdır. Bir grup EGFR varyantı da tanımlanmıştır. En iyi bilineni EGFR VIII' dir. cerbB-1'in aksine EGFRVIII;

normal dokudan eksprese edilmez. EGFR, cDNA kolonu içerir. Bu hücre dizisi A-431 olarak tanımlanmıştır. A-431 hücreleri ilk kez vulvanın epidermoid karsinomlarında tanımlanmıştır. 170 kDa molekül ağırlığındaki ve glikoprotein yapısındaki EGFR; 3 ana birimden oluşmaktadır. Birinci kısım EGF'yi bağlayan hücre yüzeyindeki kısımdır. Sistein ve karbonhidratlardan zengindir. Karbonhidrat içeriği EGF'nin reseptöre bağlanmasında önemlidir. İkinci kısım hücre zarı boyunca uzanan orta parçadır. Üçüncü kısım ise karboksil uç olarak isimlendirilen sitoplazmik kısımdır. Sitoplazmik kısım reseptörün katalitik bölgesi sayılabilir. HER-2 (cerbB-2), 185 kD'lik transmembran glukoproteinidir ve cerbB-1 ile yakından ilişkilidir. cerbB-1 ve cerbB-2 proteinleri tirozin kinaz ile %82'lik bir benzerlik gösterir. HER-3 (cerbB-3)'ün ligand bağlayıcı kısmı cerbB-1'e %40 benzer. Grubun son üyesi HER-4 (cerb B-4) ise heregulin-alfa ve beta için reseptördür.

EGFR, iki bağlanma alanı içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmuştur ve 1186 aminoasit içerir. Bunun 621 aminoasitlik hücre yüzeyi bölgesi, 11 ve 12. konumlarındaki asparagin aminoasidinden glikolizlenmiştir ve EGF bağlanma bölgesine sahiptir. 542 aminoasit içeren sitoplazmik bölge karboksil uç olup, fosforile olabilme yetisindedir ve tirozin kinaz içerir. Bu kısım uyarımdan etkilenen ilk bölümdür. EGFR' nin hem yapısal hem de işlevsel açıdan transforme edici proteinlerle ilişkisi vardır. Çoğu proteini tirozin aminoasitinden fosforile edebilme yeteneğindedir. Bu protein fosforilasyonu ise DNA sentezine neden olan bir uyarıcı olabilecektir.

Reseptörün tirozin kinaz bölgesi 694. aminoasitten başlayarak 250 aminoasitlik bölgeyi kapsar. Benzer tirozin kinaz aktivitesi diğer büyüme faktörleri ve onkogen ürünlerinde de bulunur. ATP bağlanma bölgesi 694. aminoasitten başlar. Tripsinle karşılaştırıldığında 150 kDa ve 20k Da molekül ağırlığında iki parçaya ayrılır. Devamı halinde 150 kDa'luk bölüm 110 ve 40 kDa'luk parçalara bölünür. 40 kDa'luk bölüm ATP bağlayabilen, otoposforile olan tirozin aktivitesinin %30'undan sorumludur. 1172 pozisyonundaki tirozin, EGF ile uyarılan önemli bir fosforilasyon bölgesidir. Bu arada 1068 ve 1148 pozisyonlarındaki tirozinler de fosforile olur. Hücre dışında reseptörü ile birleşen EGF, reseptörün tirozine özgü protein kinaz bölgesini aktive ettikten

sonra, hücrede bir seri reaksiyon ve fosforilasyon meydana gelir. Sonuçta EGF ve reseptörü sitoplazmaya geçer. Seçici bir yol olarak da EGF ve reseptör doğrudan çekirdeğe gider ve orada kopyalamayı başlatır. Sitometrik veriler 1 mol EGFR' nin 2 mol EGF ile bağlandığını göstermektedir. Forbol esterleri, EGF'nin reseptörüne bağlanmasını azaltır. Bu etki protein kinaz C ve kalsiyum aracılığıyla olur. Forbol esterleri EGFR'nin internalize olmasını ve reseptozom oluşmasını sağlar.

Ancak bundan sonraki aşamada reseptör yıkıma uğrayarak yeniden hücre yüzeyine geri döner. Protein kinaz C'nin katalizlediği treoninin fosforilasyonu; EGF etkisini azaltır (143).

Retinoitler hücre çoğalmasını düzenlerler. Epidermal, fibroblastik ve embriyonal kanser hücrelerinde EGFR sayısını arttırmaları. EGFR, EGF'nin embriyonik formu olarak kabul edilen ve %40-44 aminoasitlik benzerlik gösteren TGF-alfa ile TGF-beta bağlanabilmesi için uygun bir reseptördür. Ancak reseptör bu 3 büyüme faktörü için farklı kromozomlar üzerindedir. İnsanlarda EGFR 4. kromozomda, TGF-alfa reseptörü de 2. kromozomda yerleşmiştir (148). Epidermal büyüme faktörü ailesindeki değişiklikler de bunlardan biridir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforming büyüme faktörü (TGF)-alfa gibi ligandlar EGFR' ye bağlanarak normal ve malign epitelyal hücrelerin büyümesine, diferansiyasyonuna, apoptozisin inhibisyonuna, anjiyogeneze, tümör hücre motilitesine ve metastaz üzerine etki ederler. EGFR, siklin D-1'i de indüklemektedir. Siklin D-1 ise hücre siklus progresyonunda önemlidir (146).

Çalışmamızda SYK'de IGF-I ve EGF ekspresyonunun kemoterapi cevabı ve sağkalım üzerine olan etkisini araştırmayı hedefledik.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 11 Ocak 2011 tarihli ve 2011-2/6 nolu etik kurul onamı alınarak, 1997-2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda safra yolları tümörü nedeniyle takip ve tedavi edilen 32 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmada IGF-I ve EGF ekspresyonunun progresyon ve tedavi cevabı üzerine etkisi incelenmiştir.

Her olgu için klinikopatolojik özelliklere ve tedavi etkinliğine ait verilere UÜTF Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı arşivindeki hasta dosyalarından ulaşıldı. Bakılan klinikopatolojik özelliklere ve tedavi etkinliği ve sağkalıma ait veriler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

- Yaş
- Cinsiyet
- Tümöral dokunun lokalizasyonu
- Tümör evresi
- Perinöral invazyon durumu
- Lenf damarı ve vasküler invazyon durumu
- Serum CEA, CA 19-9 düzeyleri
- Tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri
- İnisyel kemoterapi rejimi ve kaç siklus aldığı ve tedaviye yanıtları
- Progresyon süresi
- Genel sağkalım süresi
- Son durum bilgileri

Bu hastalara ait patolojik sonuçlara Patoloji Anabilim Dalı'nda tekrar ulaşılmış ve ışık mikroskopunda yeni bir mikroskopik değerlendirme ile uygun olan bloklar seçilerek bu bloklardan immunohistokimyasal çalışma yapabilmek amacıyla polilizinli lamlar üzerine birer kesit alınmıştır. Kesitlerin deparafinizasyonunun ardından aşağıda belirtilen yöntemle IGF-I antikoru ve EGF antikoru boyanmıştır. Eski hemotoksilen-eozin boyalı kesitler yeniden değerlendirmeye tabi tutularak histopatolojik tanıları WHO 2002'ye göre

verilerek standardizasyon sağlanmıştır. Ayrıca diferansiyasyon derecesi, lenfovasküler ve perinöral tutulum bulguları tekrar değerlendirilmiş ve eksik bilgiler tamamlanmıştır. Arşiv bloklarının hazırlanması sırasında materyaller 24 saatlik %10 formaldehit tespitinin ardından 16 saat süren alkol takibine tabi tutulmuş, takipten çıkan dokular parafine gömüldükten sonra her birinden alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin-eozin boyası ile boyanmıştır.

### **IGF-I için İmmunohistokimya Yöntemi**

1. Deparafinizasyon
2. 3×5 dakika Ksilen
3. 4×5 dakika Alkol
4. Distile su
5. Antijen geri kazanımı; Isı, 20 dakika, mikrodalga 700w pH 6'daki 10mM edta tampon içinde
6. Oda ısısında 15 dakika
7. Distile su, 1 dakika
8. Hidrojen peroksit 15 dakika Oda ısısında (saf hidrojen peroksitin distile suda %5'lik karışımı)
9. Distile su 1, dakika
10. Pbs, 1dakika
11. Ultra v blok
12. Primer antikör, 60 dakika, oda ısısında
13. Pbs
14. Distile su, 1 dakika
15. Sarı link, 15 dakika, oda ısısında
16. Pbs
17. Pembe link, 15 dakika, oda ısısında
18. Pbs
19. DAB kromojen, 5 dakika, oda ısısında
20. Çeşme suyu
21. Zıt boya-hemotoxylen
22. Çeşme suyu
23. Amonyak,10 saniye
24. Çeşme suyu
25. Kapatma

Normalde IGF-I ile sitoplazmik ve nükleer boyanma olmaktadır. Çalışmamızda kontrol olarak kullanılan benign kolon dokularında, sitoplazmik boyanma olmakla birlikte nükleer boyanma gözlenmemiştir. IGF-I immün boyaması aşağıdaki kriterlere göre belirlenmiştir;

- 0: Boyanma yok  
1: Tümör hücresinin %1-10'u arasında boyanma olması.  
2: Tümör hücresinin %11--50'si arasında boyanma olması.  
3: Tümör hücresinin %51-100'ü arasında boyanma olması.

IGF-I immün boyanması incelenirken +1, +2 ve +3 boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir (168).

### **EGF-I için İmmunohistokimya Yöntemi**

1. Deparafinizasyon
2. 3×5 dakika Ksilen
3. 4×5 dakika Alkol
4. Distile su
5. Antijen geri kazanımı; Isı, 20 dakika, mikrodalga 700w pH 6'daki 10mM citrate tampon içinde
6. Oda ısısında 15 dakika
7. Distile su, 1 dakika
8. Hidrojen peroksit 15 dakika Oda ısısında (saf hidrojen peroksitin distile suda %5'lik karışımı)
9. Distile su 1, dakika
10. Pbs, 1dakika
11. Ultra v blok
12. Primer antikör, 60 dakika, oda ısısında
13. Pbs
14. Distile su, 1 dakika
15. Sarı link, 15 dakika, oda ısısında
16. Pbs
17. Pembe link, 15 dakika, oda ısısında
18. Pbs
19. DAB kromojen, 5 dakika, oda ısısında
20. Çeşme suyu
21. Zıt boya-hemotoxylen
22. Çeşme suyu
23. Amonyak,10 saniye
24. Çeşme suyu
25. Kapatma

EGF immün boyaması, boyanma yüzdesine göre aşağıdaki kriterlere göre değerlendirildi;

Sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma yüzdesine göre;

- 0: Boyanma yok  
1: Tümör hücresinin % 1-10'u arasında boyanma olması.  
2: Tümör hücresinin % 11--50'si arasında boyanma olması.  
3: Tümör hücresinin % 51-100'ü arasında boyanma olması.

EGF immün boyanması incelenirken +1, +2 ve +3 boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir (153).

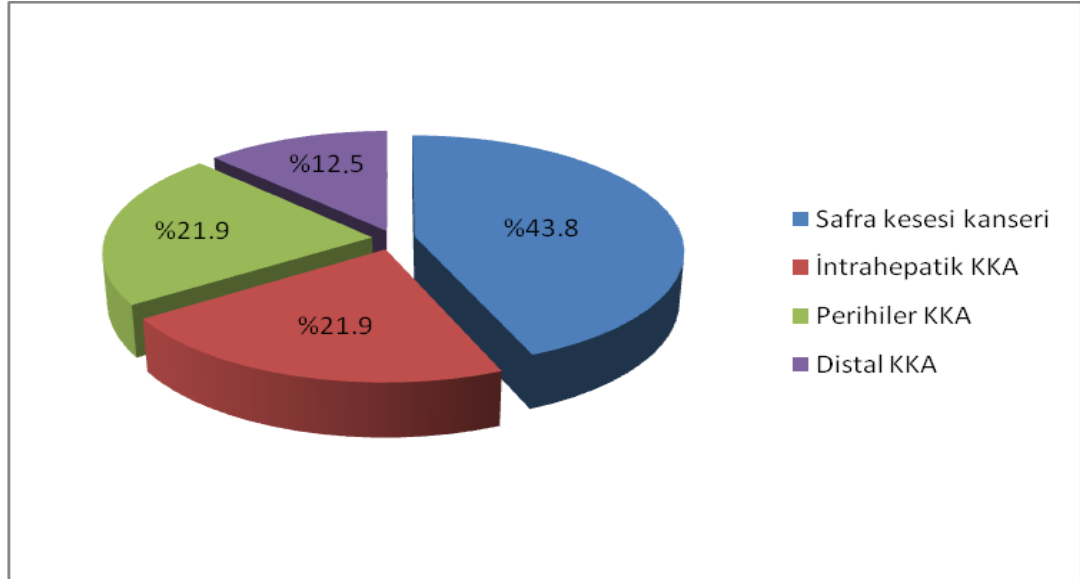
Genel sağkalım ilk tanı tarihinden ölüme yada son muayene tarihine kadar olan süre olarak alındı. Progresyonsuz sağkalım ilk yanıt görüldüğü ya da hastalığın stabilize olduğu an ile hastalık progresyonunun ilk tespit edildiği an arasındaki süre olarak alındı. Tedaviye cevap standart WHO kriterlerine göre yapıldı.

İstatistiksel analizler “SPSS 13.0 for Windows” paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle test edildi. Verilerin dağılım yapılarına göre, sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler olarak ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değerleri verilmiştir. İki den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wellis testi, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher’in kesin ki kare testi, kullanıldı. Bağımlı kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mc Nemar testi kullanıldı. Tamamlanmamış veriler için Kaplan-Meier analizi yapıldı. P değerinin 0.05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

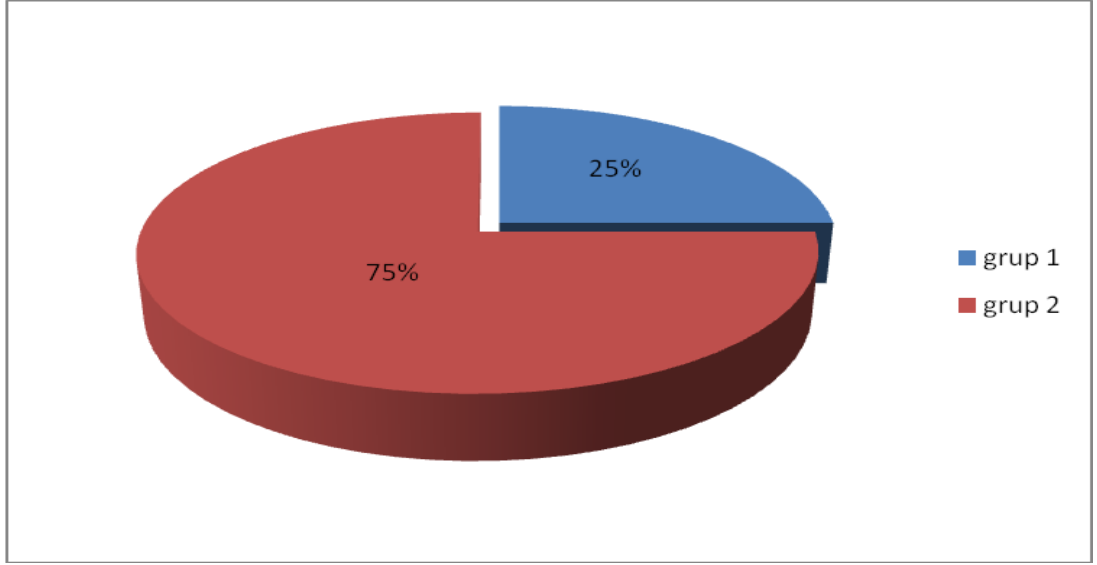
Çalışma kapsamına alınan 32 hastadan 15'i erkek (%46.9), 17 (%53.1) 'si kadındır. Olgular 43 ile 80 yaşları arasında olup, ortalama yaş  $61.9 \pm 10$ . idi.

32 olgunun 14 (%43.8)'ü SKK, 7 (%21.9)'si intrahepatik kolajiyokarsinom, 7'si (%21.9) perihiler kolanjiokarsinom ve 4'ü (%12.5) distal kolanjiokarsinomdur (Şekil 4). Olguların 29'u (%90.6) adenokarsinom, 3'ü (%9.4) müsinöz adenokarsinom idi. Safra kesesi kanserli olguların 12'si (%85.7) adenokarsinom, 2'si (%14.3) müsinöz adenokarsinomdu.



**Şekil-4:** Tümör lokalizasyonuna göre safra yolları kanserlerinin dağılımı

Olguların 8 (%25)'i grup 1'de (evre 1 veya 2), 24 (%75)'ü grup 2'de (Evre 3 veya 4) yer almaktadır (Şekil 5). IGF-I ile boyanma olmayan olgulardan 3 (%14.3)'ü Evre 2, 5 (%23.8)'i Evre 3, 13 (%61.9)'ü Evre 4 dönemde idi. IGF-I ile boyanma olan olgularda 5 (%45.5) Evre 2, 1 (% 9.1)'i Evre 3 ve 5 (%45.5)'i Evre 4 idi. IGF ve EGF boyanması ile evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



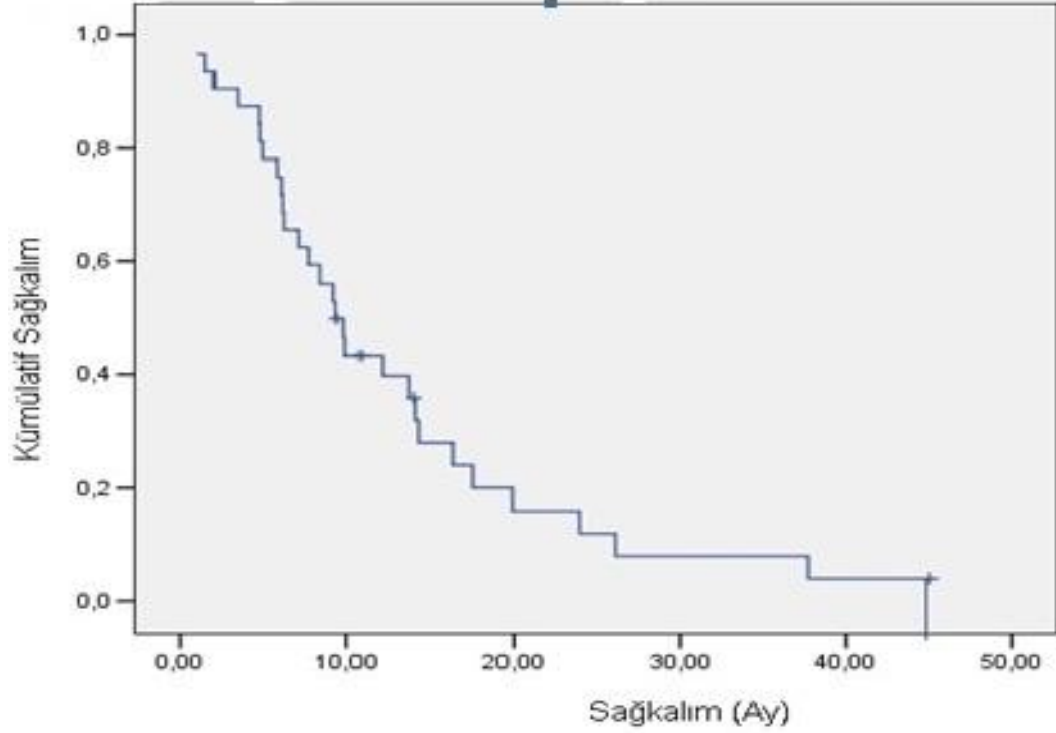
**Şekil-5:** Tümör gruplarına (grup1:evre 1 ve 2 ; grup2:evre 3 ve 4) göre safra yolları kanserlerinin dağılımı

Olgulara ait klinik ve histopatolojik özellikler (yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, evre, IGF ve EGF durumu...) Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Olguların klinik ve histopatolojik özellikleri

Özellikler	n (%)
Hasta Sayısı	32 (100)
Yaş	61.9 ± 10
Cinsiyet	
Kadın	17 (53.1)
Erkek	15 (46.9)
Tümör Lokasyonu	
Safra kesesi kanseri	14 (43.8)
İntrahepatik KKA	7 (21.9)
Perihiler KKA	7 (21.9)
Distal KKA	4 (12.5)
Serum Hb (g/dL)	12 ± 1.2
Total bilirubin (mg/dL)	2.44 (0.18-30.88)
Direk bilirubin (mg/dL)	1.43 (0.1-21.64)
CA 19.9 (mg/dL)	143 (0.9-41031)
CEA (mg/dL)	2.3 (0.1-343)
Evre	
Grup 1 (evre 1 ve 2)	24 (75)
Grup 2 (evre 3 ve 4)	8 (25)
Histolojik alt tip	
Adenokarsinom	29 (90.6)
Müsinöz adenokarsinom	3 (9.4)
Lenfovasküler invazyon	
Yok	16 (50)
Var	16 (50)
Perinöral invazyon	
Yok	23 (71.9)
Var	4 (18.1)
IGF-I	
Negatif	21 (65.6)
Pozitif	
+1	10 (31.2)
+2	1 (3.1)
+3	0 (0)
EGF	
Negatif	32(100)
Pozitif	
+1	1 (3.1)
+2	13 (40.6)
+3	18 (56.3)

Çalışmaya alınan olgular değerlendirildiğinde safra yolları kanserlerinde Kaplan-Meier ortalama yaşam süresi 12.38 olarak saptandı (Şekil 6).



**Şekil-6:** Çalışmaya alınan 32 olgunun Kaplan-Meier ortalama yaşam süresi

Ortalama yaşam süresi grup 1 (evre 1 veya 2) ve grup 2 (Evre 3 veya 4) olgular arasında sınırlı anlamlılık gösteriyordu, sırasıyla 20.4 ay ve 10.6 ay, ( $p=0.089$ ).

İmmünohistokimyasal inceleme ile yapılan çalışmada tüm olguların %34.4'ünde IGF-I ekspresyonu saptanmıştır. Çalışmaya alınan olguların 10/32'ünde +1, 1/32'inde +2 boyanma saptanırken 21/32 olguda boyanma olmamıştır. Çok değişkenli analizlerde IGF-I boyanma derecesi üzerinde klinikohistopatolojik değişkenlerin (yaş, cinsiyet serum Ca 19.9, serum CEA düzeyi, Ca 125 düzeyi, evre) katkısı olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).

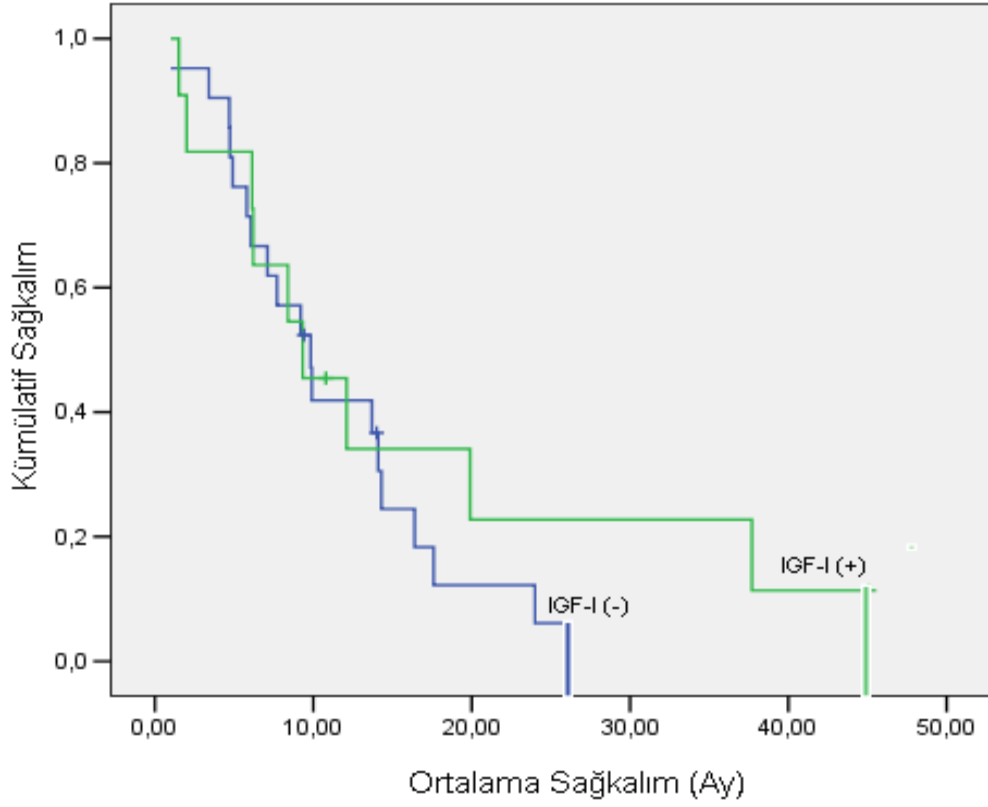
EGF ekspresyonu tüm olgularda saptanmış olup, 1 olguda (%3.1) +1, 13 olguda (%40.6) +2, 18 olguda (%56.3) +3 boyanma saptandı. Safra kesesi kanserli olgulardan 1 (%7.1) olguda +1, 7 (%53.8) olguda +2 ve 6



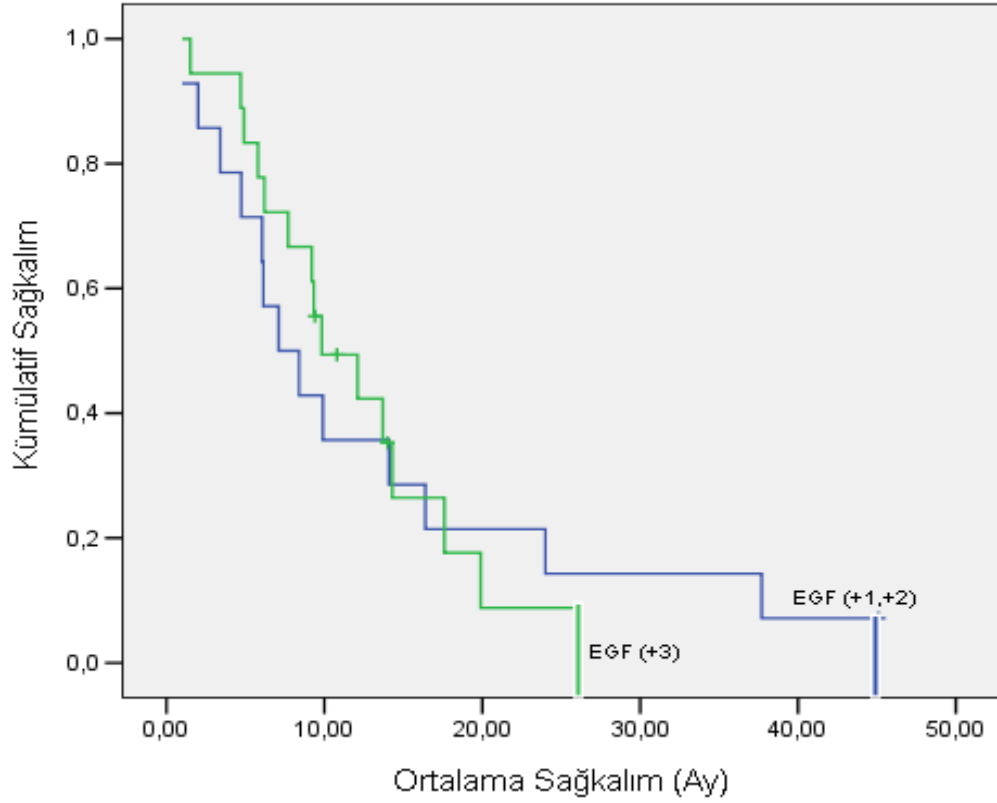
(%42.9) olguda +3 boyanma saptandı. Çok değişkenli analizlerde EGF boyanma derecesi üzerinde klinikohistopatolojik değişkenlerin (yaş, cinsiyet serum CA 19.9, serum CEA düzeyi, Ca 125 düzeyi, evre) katkısı olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).

Olgular incelendiğinde IGF-I ve EGF boyanması ile progresyon süresi arasında korelasyon saptanmadı. IGF-I ile boyanma olmayan olgularda ortalama progresyon süresi 25.1 (4-86.2) hafta, boyanan olgularda 36 (5.8-149.1) hafta olarak saptandı ( $p=0.481$ ). EGF ile zayıf boyanma (+1 ve +2) olan olgularda ortalama progresyon süresi 22.9 (4-149,1) hafta, kuvvetli (+3) boyanan olgularda 33.6 (5.8-35.6) hafta olarak saptandı ( $p=0.694$ ).

Çalışmaya alınan 32 olgu incelendiğinde IGF-I ve EGF ekspresyonun ortalama yaşam süresi üzerine katkısı yoktu, IGF-I ile boyanan olgularda ortalama yaşam süresi 16.09, boyanma olmayan olgularda 11.2 ay idi ( $p=0.360$ ). EGF kuvvetli boyanan (+3 boyanma) olgularda 12.04 ay, zayıf boyanan (+1 ve +2 boyanma) olgularda 13.2 ay idi ( $p=0.972$ ). Olguların IGF-I ve EGF durumları ve ortalama yaşam süresi Şekil 7 ve 8'da gösterilmiştir.



**Şekil-7:** Olguların IGF-I ekspresyonuna göre Kaplan-Meier ortalama sağkalım analizi (p:0.360).



**Şekil-8:** Olguların EGF ekspresyonuna göre Kaplan-Meier ortalama sağkalım analizi (p:0.972).

Çalışmaya alınan 32 vakadan 4'ü kemoterapi almamış olup, 5 olguya (%15.6) gemsitabin, 6 olguya (%18.8), gemsitabin/platin, 8 olguya (%25) fluorourasil/folinik asit, 7 olguya (%21.9) 5-FU/platin, 2 olguya kapesitabin kemoterapi rejimi verilmiştir. Kemoterapi verilen olguların 3 (%9.4)'ünde kısmi cevap olduğu, 4 (%12.5)'ünde hastalığın stabil seyrettiği ve 22 (%68.8)'sinde progresyon olduğu saptandı.

IGF-I ile boyanma olmayan olgularda 1/20 (%5) kısmi yanıt, 3/20 stabil hastalık (%15) ve 16/20 (%80) progresyon saptandı.

EGF ile zayıf boyanan olgulardan 1 (%9.1)'inde kısmi yanıt, 2 (18.2)'sinde stabil hastalık, 8 (%72.7)'sinde progresyon; kuvvetli boyanma gösteren olgularda ise 2 (%11.1)'sinde stabil hastalık, 14 (%77.8)'ünde progresyon olduğu saptandı. IGF ve EGF boyanması ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda safra yolları tümörlerinde IGF-I ve EGF ekspresyonunun kemoterapi cevabı ve sağkalım üzerine olan etkisini araştırmayı hedefledik.

Çalışma kapsamına alınan 32 hastadan 15'i erkek (%46,9), 17'si (%53,1) kadındı. Olgular 43 ile 80 yaşları arasında olup; ortalama yaş  $61,9 \pm 10,0$  idi. Olguların ortalama yaşı safra kesesi kanserli, intrahepatik KKA, perihiler KKA ve distal KKA olgularda sırasıyla  $61 \pm 8,01$ ,  $43 \pm 14,9$ ,  $58 \pm 5,7$ ,  $71,5 \pm 7,25$  idi. Hastaların yaş dağılımı literatür ile uyumlu idi (4).

Hasta sayısının azlığı ve hasta grubunun heterojenliği sebebiyle, SYK'de randomize çalışma sayısı azdır. Klinik deneyim daha çok küçük faz II çalışmalara dayanmaktadır. Bugüne kadar ve SYK'de moleküler ajanlarla hedefe yönelik ajanların kullanıldığı geniş kapsamlı klinik bir çalışma mevcut değildir. Buna rağmen, bu ajanlardan bazıları umut verici görünmektedir. Literatüre bakıldığında yayınlar daha çok safra yolları tümörlerinde EGFR üzerine yapılmıştır (149-152). EGFR ve VEGFR de içeren bazı bazı büyüme faktörleri ve çeşitli sinyal iletiminde görevli proteinlerinin tümör progresyonu, proliferasyonu ve metastazında rol oynadığı belirlenmiştir. Bazı çalışmalar safra yolu tümörlerinde EGFR ve VEGF'in aşırı ekspresyonu veya bunların sinyal yollarındaki mutasyonlarını ortaya koymuştur. Nonomura ve ark. 37 intrahepatik kolajiyokarsinomlu hastada yaptığı çalışmada EGFR aşırı ekspresyonu %32.4, EGF %59.5, ras p21 %89.2 saptanmış olup, normal doku ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (151). Yoshikawa ve ark. çalışmasında EGFR, VEGFR ve HER2 aşırı ekspresyonu intrahepatik kolanjiokarsinomlu hastalarda sırasıyla %27.4, 53.8 ve 0.9 ve ekstrahepatik kolanjiokarsinomlu hastalarda sırasıyla %19.2, 59.2, 8.5 bulunmuş ve EGFR varlığı ile progresyon süresi arasında korelasyon olduğu belirlenmiştir ve EGFR pozitif hastalarda yaşam süresinin EGFR negatif olanlara göre önemli ölçüde uzun olduğu bulunmuştur. Ayrıca VEGFR aşırı ekspresyonu intrahepatik kolanjiokarsinomda intrahepatik metastaz ile ilişkili

olduğu saptanmıştır (152).

Bizim alışmamızda EGF ekspresyonu safra yolları kanserli tüm olgularda saptanmış olup, zayıf boyanma (+1 ve +2) % 43.7, kuvvetli boyanma (+3) % 56.3 olarak saptandı, ve EGF ekspresyonunun tümör progresyonu üzerine etkisi gözlenmedi ( $p=0.694$ ). Ayrıca alışmamızda EGF ekspresyonu derecesi ile ortalama yaşam süresi arasında da ilişki saptanmadı ( $p=0.972$ ). Bu durum safra yolları kanserlerinde EGF ekspresyonunun tümör progresyonunun ve ortalama sağkalım süresinin değerlendirilmesinde tek başına yeterli bir faktör olmadığını göstermekle birlikte daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Zhou ve ark. (149) alışmasında ise kronik kolesistit ve safra kesesi kanserli hastalarda EGF ve EGFR ekspresyonunun önemi araştırılmış ve ekspresyon oranları safra kesesi kanserinde sırasıyla %63.4 ve %70.7, displazik dokuda sırasıyla %71.4 ve %85.7, basit hiperplazik dokuda sırasıyla %15.4 ve %27 ve normal safra kesesi dokusunda sırasıyla %0, %0 olarak bulunmuştur. Bu alışmada EGF ve EGFR ekspresyonu safra kesesi kanserinde anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ancak tümör TNM evrelemesi ile arasında korelasyon bulunmamıştır (149). Bizim alışmamızda da benzer olarak tüm safra kesesi olgularda EGF ekspresyonu saptanmış olup +1 boyanma 1 (%7.1) olguda, +2 boyanma 7 (%50) olguda, +3 boyanma 6 (%42.9) olguda saptandı. Ayrıca EGF ekspresyonu ile tümör evresi arasında korelasyon saptanmaması literatür bilgileriyle uyumlu idi. alışmamamızda tüm olgularda EGF ekspresyonunun saptanması SYK'de EGF aracılı hedefe yönelik tedavinin umut verici olduğunu göstermektedir. İlave olarak gerek literatür verileri ve gerekse bizim çalışmamızda malign hastalıklarda EGFR'nin önemli bir şekilde yüksek ekspresyonunun saptanması EGF'nin malign transformasyonda rolü olduğunu göstermektedir.

Bir diğer çalışmada Matthew ve ark. 16 safra kesesi kanserli olgudan 15'inde EGFR ekspresyonu olduğunu ve 3'nde +1, 9'unda +2 ve 3'nde +3 boyanma olduğunu saptanmıştır ve +3 boyanma olan evre 1 hastalarda ortalama yaşam süresi 17 ay iken +2 boyanma gösteren evre 1 hastalarda 28 ay olarak saptanmıştır, ayrıca EGFR ekspresyonu ve ortalama sağkalım

arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın bulgularında zayıf (+1 ve +2 boyanma) ve kuvvetli EGF (+3 boyanma) ekspresyonu olan olgular karşılaştırıldığında Kaplan-Meier ortalama yaşam süresi sırasıyla 13.2 ve 12.04 aydı ve bu çalışmaya zıt olarak EGF ekspresyonunun ortalama sağkalım üzerine etkili olmadığı saptandı (p=0.972). Bu nedenle EGF ekspresyonunun safra yolu kanserlerinde ortalama yaşam süresi üzerine etkisini ortaya koyacak daha geniş kapsamlı ve daha çok çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Francesco ve ark. (150) çalışmasında 40 safra kesesi ve kolanjiokarsinomali olgunun kanserli doku biyopsilerinde EGFR'nin tirozin kinaz alanında 18,19 ve 20. exonlarda somatik mutasyon saptanmış ve sonuçta EGFR geninin safra yolları kanserlerinde sağkalım ve proliferasyonda etkili hücre sinyallerinde rol alabileceği düşünülmüştür.

Safra yolu kanserlerinde yapılan bir diğer çalışma olan Shafizadeh ve ark. çalışmasında 26 intrahepatik KKA, 19 ekstrahepatik KKA ve 6 safra kesesi kanserli olguda immunohistokimyasal yöntemle EGFR ekspresyonu sırasıyla 21 (%81), 15 (%79) ve 5 (%83) ve orta/kuvvetli ekspresyon 15 (58%), 13 (68%), ve 2 (33%) olguda saptanmıştı ve EGFR ekspresyonunun 5 yıllık sağkalım üzerine önemli etkisi olduğu gösterilmişti (EGFR eksprese eden grupta %20'ye karşılık EGFR eksprese etmeyen grupta %60). Ancak Her-2 neu ekspresyonunun ve FISH yöntemi ile EGFR ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştı (153). Harder ve ark. çalışmasında ise safra yolu kanserlerinde EGFR ve Her2-neu ekspresyonu incelenmişti. EGFR ekspresyonu 34/124 (%27.4) safra kesesi kanseri, 47/124 (%37.9) distal ve perihiler KKA'da saptanmıştır. Zayıf boyanma % 21.5 (12/56), orta derecede boyanma %23.2 (13/56) ve kuvvetli boyanma %16 (9/56) saptanmıştı. EGFR ekspresyonu ekstrahepatik KKA'da diğerlerine göre anlamlı olarak fazla bulunmuştu. Buna rağmen; EGFR ve Her2-neu ekspresyonu ile tümör evresi, stage, sağkalım ve tedavi cevabı arasında ilişki saptanmamıştır (157). Bizim çalışmamızda Kaplan-Meier ortalama yaşam süresi EGF kuvvetli boyanan (+3 boyanma) olgularda 12.04 ay, zayıf boyanan (+1 ve +2 boyanma) olgularda 13.2 ay idi (p=0.972). Yaptığımız çalışmada da benzer olarak, EGF

ekspresyonu ile ortalama yaşam süresi, evre, tedavi cevabı arasında ilişki saptanmadı ( $p<0.5$ ).

Kim ve ark. (154) çalışmasında ise, 14 hepatolithiazis, 20 kolanjiokarsinom ve 2 travma nedeniyle opere edilen olguda EGFR ekspresyonunu hepatolithiazisli olgularda (sırasıyla %79, 11/14 olguya karşılık; %25, 5/25 olgu) daha yüksek olarak bulmuştu ve EGFR ekspresyonunun hepatolithiaziste periduktal hiperplazinin bir komponenti olduğu belirlenmişti (154). Bizim çalışmamızda da tüm olgularda EGF ekspresyonunun saptanması SYK'nin gelişiminde EGF'nin rol oynadığını ve tedavi yönetiminde EGF aracılı kemoterapi ajanlarının kullanılmasının faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürü taradığımızda IGF-I ve safra yolları kanserleri ilişkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışmaya ulaşılabildi ve mevcut çalışmaların çok az bir kısmı immünohistokimyasal yöntemle yapılmıştı (168). Safra kesesi kanserinde IGF sistemi ekspresyonu üzerine yapılan ilk çalışma olan Kornprat ve ark. çalışmasında (168) immünohistokimyasal yöntemle IGF-I, IGF-II ve IGF-IR ekspresyonu incelenmiş, IGF-I ekspresyonu 55 primer tümörlerin 25'inde ve 17 metastatik dokunun 6'sinde pozitif olarak saptanmıştır ve IGF-II ise sırasıyla 14 ve 3 olguda gözlenmiştir. Ancak IGF-I ve IGF-II ekspresyonu ile tümör evresi, histolojik alttipi, prognozu, vasküler ve lenfatik invazyonla ilişkisi saptanmamıştır. Bu çalışmada IGF-IR ekspresyonu kanser hücrelerinin %50'sinden azında saptanmıştır ve kötü prognoz için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (168). Bizim çalışmamızda tüm olguların %34,4'ünde IGF-I ekspresyonu saptanmış olup, %65,6'sında görülmemiştir. Çalışmaya alınan olguların 10'unda +1, 1'inde +2 boyanma saptanırken, 21 (%65,6) olguda boyanma olmamıştır. IGF-I ekspresyonunun yaş, cinsiyet serum Ca 19.9, serum CEA düzeyi, progresyon süresi ve ortalama sağkalım süresi ile ilişkisi saptanmamıştır. Kolorektal karsinomlu olgulardan elde edilen son veriler göz önüne alındığında, IGF sisteminin tümörün erken evrelerinde karsinogenezde etkin olduğu ve düşük stage ve evre tümörlerde farklı derecede immün boyanmanın olduğu ve tümör dediferansiyasyonu ile önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir (155). Bizim

çalışmamızdaki olguların ileri evre olması ile IGF ekspresyonunun daha düşük oranda saptanmasının açıklanabileceği düşünülmektedir.

Bir başka çalışmada Kiyoko ve ark. (156); 77 olgunun (35 safra kesesi kanseri, 42 kolanjiokarsinom) serum IGF-I, IGF-II ve IGF-BP düzeyleri ile kansere bağlı ölüm arasındaki ilişkisi kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelemiştir. Safra kesesi ve kolanjiokarsinom riski ile serum IGF-I ve IGF-II düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Orta derecede IGF-BP düzeyinin safra kesesi kanseri için düşük derecede IGF-BP düzeyine göre yüksek risk faktörü olduğu bulunmuştur (156). Bu çalışma safra yolları kanseri riski ile serum IGF-I, IGF-II ve IGF-BP düzeylerini araştıran ilk çalışmaydı ve sonuçları gösterdi ki; safra yolları kanseri, pankreas kanseri (McCarty ve ark., 2001; Lin ve ark., 2004) (159;159), kolon kanseri (Chanet ve ark.,1998) (160), akciğer kanseri (Yu ve ark.,1999) (161), meme kanseri (Hankinson ve ark.,1998, Vatten ve ark., 2008) (162-163) ve prostat kanseri (Roddam ve ark.) (164) ile farklı mide kanseri (Pham ve ark.) (165) ile benzerdi. Bizim çalışmamızın sonucu olarak, immünohistokimyasal yöntemle gösterilen IGF-I ekspresyonunun safra yolları kanserlerinde ortalama sağkalım, progresyon süresi ve klinikopatolojik özellikler açısından belirleyici olmadığı literatür bilgileriyle uyumlu görünmektedir. Ancak bu konuda tatmin edici sonuçlara varmak için daha ileri çalışmaların gerektiği kanaatindeyiz.

GH-IGF yolağının safra kesesi kanseri hücre kültüründe kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, 24 saatlik inkübasyon sonrasında büyüme hormonunun safra kesesi kanseri hücre kültüründe, kontrol grubuna göre hücre proliferasyonunu anlamlı olarak artırmış olduğu saptanmıştır. GH'nun artan dozu ile IGF-I belirgin olarak artmış, ancak IGF-II'de bu artış gözlenmemiştir (166). GH-IGF yolağında, büyüme hormonu hücre proliferasyonu ve büyümesi üzerindeki etkisini IGF-I ve IGF-II üzerinden gerçekleştirdiği bilinmektedir. IGF-I hücre proliferasyonunu ve bölünmesini IGF-IR üzerinden gerçekleştirirken, IGF-II hem IGF-IR hemde IGF-IIR üzerinden etki eder ve IGF-IIR'ünü uyararak parçalar ve hücre içi fagolizozomlarında inaktive edilir. Dolayısıyla IGF-IIR bazı kanserlerde süpresör gen olarak kabul edilir. Bu durum kanser dokusunda IGF-I



ekspresyonun tümör gelişimi ve proliferasyonundaki etkisini açıklamaktadır.

SYK nadir görülmekle birlikte, genelde ileri evrede tanı konmaları sebebiyle mortalitesi yüksek tümörlerdir. Cerrahi rezeksiyon küratif tek tedavi olmasına rağmen hastaların büyük bir kısmı ileri yaş, komorbid durumların varlığı ve hastalığın yayılımından dolayı opererasyona aday değildir. Tümörün biliyer ağaç içinde yayılımı, vasküler invazyonu, hepatik lobe atrofisi ve metastatik hastalığın değerlendirilmesi cerrahi rezeksiyona uygunluğun araştırılmasında en önemli kriterlerdir. Bu açıdan günümüzde SYK'de moleküler ajanlarla hedefe yönelik tedavinin etkinliğinin incelenmesi önem kazanmıştır. Bugüne kadar hedefe yönelik ajanların kullanıldığı geniş kapsamlı klinik bir çalışma mevcut değildir, buna rağmen, bu ajanlardan bazıları umut verici görünmektedir. IGF-I'in ve EGF'nin safra yolu kanserinde prognostik önemini dokuda araştıran çok az çalışma mevcuttur. İmmunohistokimyasal olarak safra yolu tümör dokusunda IGF-I ve EGF boyanması ile kemoterapi cevabı ve sağkalım arasındaki ilişkinin araştırıldığı bu çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde sıralayabiliriz;

1. IGF-I ve EGF ekspresyonunun ortalama yaşam süresi üzerine katkısı yoktu, IGF-I ile boyanan olgularda Kaplan-Meier ortalama yaşam süresi 16.09, boyanma olmayan olgularda 11.2 ay idi ( $p=0.360$ ). EGF kuvvetli boyanan (+3 boyanma) olgularda 12.04 ay, zayıf boyanan (+1 ve +2 boyanma) olgularda 13.2 ay idi ( $p=0.972$ ).

2. IGF-I ve EGF'nin progresyonsuz sağkalıma etkisi yoktur. IGF-I ile boyanma olmayan olgularda ortalama progresyon süresi 25.1 (4-86.2) hafta, boyanan olgularda 36 (5.8-149.1) haftadır. Her iki grup arasında progresyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.481$ ). EGF ile zayıf boyanma (+1 ve +2) olan olgularda ortalama progresyon süresi 22.9 (4-149,1) hafta, kuvvetli (+3) boyanan olgularda 33.6 (5.8-35.6) haftadır ve her iki grup arasında progresyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.694$ ).

3. IGF-I ve EGF ekspresyonları ile kemoterapi cevabı arasında ilişki yoktur. IGF-I ile boyanma olan olgularda 1/20 (%5) kısmi yanıt, 3/20 stabil hastalık (%15) ve 16/20 (%80) progresyon saptandı. EGF ile zayıf boyanan

olgulardan 1(%9.1)'inde kısmi yanıt, 2 (18.2)'sinde stabl hastalık, 8 (%72.7)'sinde progresyon; kuvvetli boyanma gösteren olgularda ise 2 (%11.1)'sinde stabil hastalık, 14 (%77.8)'ünde progresyon olduğu saptandı. IGF-I ve EGF boyanması ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız IGF-I ve EGF ekspresyonunun prognostik bir önem göstermediğini, ancak yaklaşık 1/3 hastada IGF-I, hemen hemen tüm hastalarda EGF ekspresyonu tespit edilmesi nedeniyle bu büyüme faktörlerinin teropatik bir önemi olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle elde ettiğimiz sonuçlarda olduğu gibi kemoterapi direnci bilinen bu tümörlerde bu büyüme faktörlerini hedef alan ajanlarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. de Groen PC, Gores GJ, La Russo NF, et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368-78.
2. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1498-501.
3. Lim JH, Park CK. Pathology of cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29: 540-7.
4. Khan SA, Davidson BR, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: consensus document. *Gut* 2002; 51: 9-11.
5. Burke E, Jarnigan WR, Hochwald SN, Pisters et al. Hilar cholangiocarcinoma patterns of spread, the importance of hepatic resection for curative operation, and a presurgical clinical staging system. *Ann Surg* 1998; 228:385-94.
6. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 5-27.
7. Henson DE, Albores Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder: Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992; 70: 1493-7.
8. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 848-54
9. Baillie J. Tumors of the gallbladder and bile ducts. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 14-21.
10. Meyers WC, Jones RS. Disorders of the biliary system: Neoplasms. *Textbook of Liver and Biliary System*. 6th edition, Philadelphia. J.B. Lippincott Company 1990: 319-50.
11. Ahrendt SA, Pitt HA. Biliary tract. In: Townsend CM Jr, Editor-in-Chief. *Sabiston Textbook of Surgery, The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. Section X. Abdomen, 16th edition, Philadelphia. W.B. Saunders Company 2001: 1076-111.
12. Khan SA, Davidson Br, Goldin R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Gut* 2002; 51: 1-8.
13. Nagorney DM, McPherson GA. Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Semin Oncol* 1998; 15: 106-15.
14. Orth K, Beger HG. Gallbladder carcinoma and surgical treatment. *Langenbeck's Arch Surg* 2000; 385: 501-8.
15. Black WC. The morphogenesis of gallbladder carcinoma in progress in *Surgical Pathology*. Masson 1980; 4: 207.
16. Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L. Gallstones and gallbladder carcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 667-73.
17. Gençosmanoğlu R, Tahan V, Kurtkaya Ö. Safra kesesi kanseri: etyopatogenez, tanı yöntemleri, evreleme, tedavi modaliteleri ve tedaviye güncel bakış. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2003;17: 57-69.

18. Curlev SA, Levin B, Rich TA. Liver and bile duct. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, (eds). *Clinical Oncology*. New York. Churchill Livingstone 1995:1305-18.
19. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 848-54.
20. Sugiyama Y, Kobori H, Hakamada K, Seito D, Sasaki M. Altered bile composition in the gallbladder and common bile duct of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. *World J Surg* 2000; 24: 17-21.
21. Haris HW. Biliary system. In: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill SJ, Pass HI, Thompson RW, (eds). *Surgery Basic Science and Clinical Evidence*. New York. Springer-Verlag 2001: 553-84.
22. Scott TE, Carroll M, Cogliano FD, Smith BF, Lamorte WW. A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1619-25.
23. Thomas HC, Khan SA, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303-14.
24. Chalasani N, Baluyut A, Ayaz I, Zaman A, Sood G. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A multicenter case-control study. *Hepatology* 2003;31: 7-11.
25. Strasberg SM, Drebin JA, Yamada T, Alpers DH, Laine L et al. Tumors of the biliary tree cholangiocarcinoma. In *Textbook of gastroenterology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999; 101; 2201-18.
26. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: Epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1049-55.
27. Seven G, Karayalçın S. Kolanjiokarsinomlar. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2009; 13: 56-64.
28. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. *Hepatology* 2003; 37: 961-9.
29. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *The Oncologist* 2004; 9: 43-57.
30. Ohashi K, Tstsumi M, Nakajima Y. K-ras point mutations and proliferation activity in biliary tract carcinomas. *Br J Cancer* 1996; 74: 930-5.
31. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. p53 mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver International* 2005; 25: 704-16.
32. Momoi H, Okabe H, Kamikawa T, Satoh S, Ikai I, Yamamoto M, et al. Comprehensive allelotyping of human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2648-55.
33. Oyan B, Yalçın Ş. Safra yolları kanserleri: Etyopatogenez, Tanı Yöntemleri, Evreleme, Tedavi Modaliteleri ve Prognoza Güncel Bakış. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2008; 1: 46-60

34. Japanese Society of Biliary Surgery. General Rules for Surgical and Pathological Studies on Cancer of Biliary Tract, 3rd edition. Tokyo. JBSS 1993.
35. Meyers WC, Jones RS. Disorders of the biliary system: V. Neoplasms. In: Meyers WC, Jones RS, (eds). Textbook of Liver and Biliary System. 6th edition, Philadelphia. J.B. Lippincott Company 1990; 8: 319-50.
36. Jenkis RL, Marcos-alvarez A. Cholangiocarcinoma. Surg Oncol Clin North Am 1996;105: 307-16.
37. Pomfret EA, Pomposelli J, Jenkins RL. Surgical approaches to diseases of the biliary system. Schiff's Diseases of the Liver. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (eds). 8th edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1999; 26: 693-717
38. Hirohashi K, Uenishi T, Kubo S, Yamamoto T, Tanaka H. Macroscopic types of intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathologic features and surgical outcomes. Hepatogastroenterology 2002; 49: 326-9.
39. Yasuji S, Masatoshi M. Current surgical treatment for bile duct cancer. World J Gastroenterol 2007; 13: 1505–15.
40. Sakamoto E, Numira Y, Hayakawa N. The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. Ann Surg 1998; 227: 404-11
41. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Ann Surg 1996; 224: 463-73.
42. Hadjis NS, Blenkarn JI, Alexander N, Benjamin IS, Blumgart LH. Outcome of radical surgery in hilar cholangiocarcinoma. Surgery 1990; 107: 597– 604.
43. Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, Pellegrini CA, et al. Outcom after curative resections of cholangiocarcinoma. Arch Surg 1993; 128: 871–9.
44. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2005; 128: 1655- 67
45. Marcos-alvarez A, Jenkis RL. Cholangiocarcinoma. Surg Oncol Clin North Am 1996; 105: 301-6.
46. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. N Engl J Med 1999; 341: 1368-78.
47. Yiğitbaşı R. Safra kesesi kanserleri. Hepato-biliyer sistem ve pankreas kanserleri sempozyum dizisi 2002; 28: 194-205.
48. Ramage JK et al. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1995; 108: 865.
49. Goydos JS, Brumfield AM, Frezza E, Booth A, Lotze MT, Carty SE. Marked elevation of serum interleukin-6 in patients with cholangiocarcinoma: validation of utility as a clinical marker. Ann Surg 1998; 227: 398-404
50. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. Am J Surg 1996; 171: 147-53.

51. Alvaro D, Macarri G, Mancino MG, et al. Serum and biliary insulin-like growth factor I and vascular endothelial growth factor in determining the cause of obstructive cholestasis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 451-9.
52. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manual. 6th edition, New York: Springer-Verlag; 2002.  
<http://www.cancerstaging.org/products/ajccguide.pdf> (11.06.2012)
53. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J et al. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology* 1996; 200: 559-63.
54. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996; 24: 639-46.
55. Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 892-9.
56. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992; 215: 326-31.
57. Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997; 84: 200-4.
58. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, Mikuni J, Endo K. Diagnostic capability and rational resectional surgery for early gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1557-60.
59. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62: 1425-32.
60. Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, Yoshida K. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996; 120: 816-21.
61. Paquet KJ. Appraisal of surgical resection of gallbladder carcinoma with special reference to hepatic resection. *J Hep Bil Pancr Surg* 1998; 5: 200-6.
62. Chijiwa K, Yamaguchi K, Tanaka M. Clinicopathological differences between long-term and short-term postoperative survivors with advanced gallbladder carcinoma. *World J Surg* 1997; 21: 98-102.
63. Wade TP, Prasad CN, Virgo KS, Johnson FE. Experience with distal bile duct cancers in U.S. Veterans Affairs hospitals: 1987-1991. *J Surg Oncol* 1997; 64: 242-5
64. Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Ohge H, Sueda T. Pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: prognostic impact of lymph node metastasis. *World J Surg* 2007; 31: 337-42
65. Yoshida T, Matsumoto T, Sasaki A, Morii Y, Aramaki M, Kitano S. Prognostic factors after pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy for distal bile duct cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 69-73.

66. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT, Gunderson LL, Donohue J, Pitot H, et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 167-75.
67. Takada T, Amano H, Yasuda H, Nimura Y, Matsushiro T, Kato H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685-95.
68. Kim S, Kim SW, Bang YJ, Heo DS, Ha SW. Role of postoperative radiotherapy in the management of extrahepatic bile duct cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 414-9.
69. Nakeeb A, Tran KQ, Black MJ, Erickson BA, Ritch PS, Quebbeman EJ, et al. Improved survival in resected biliary malignancies. *Surgery* 2002; 132: 555-63.
70. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, Gruenberger T, Penz M, Karall K, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or bi-weekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 478-83.
71. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): Clinical features, diagnosis and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1144-9.
72. Lee KH, Lee DY, Kim KW. Biliary intervention for cholangiocarcinoma. *Abdom Imaging* 2004; 29: 581-9.
73. Witzigmann H, Berr F, Ringel U, et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to R1/R2 resection. *Ann Surg* 2006; 244: 230-9.
74. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC, Apel D, Riemann F. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2426-30.
75. Berr F. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 177-87.
76. Christopher GM, Israel P, Laura J. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000; 27: 1633-7.
77. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.
78. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. *Cancer* 1984; 54: 965-9.
79. Choi CW, Choi IK, Seo JH, Kim BS, Kim JS, Kim CD, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreaticobiliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol*. 2000; 23: 425-8.

80. Park SH, Park YH, Lee JN, Bang SM, Cho EK, Shin DB, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 106: 361-5.
81. Hong YS, Lee J, Lee SC, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 60: 321-8.
82. Ikeda M, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Furuse J, Ishii H. A phase II trial of Uracil-tegafur (UFT) in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 439-43.
83. Chen JS, Yang TS, Lin YC, Jan YY. A phase II trial of tegafur-uracil plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced biliary tract carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 353-6.
84. Mani S, Sciortino D, Samuels B, Arrietta R, Schilsky RL, Vokes EE, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma. *Invest New Drugs* 1999; 17: 97-101.
85. Park KH, Choi IK, Kim SJ, Oh SC, Seo JH, Choi CW, et al. The efficacy of epirubicin, cisplatin, uracil/tegafur, and leucovorin in patients with advanced biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 2338-43.
86. Ueno H, Okusaka T, Ikeda M, Takezako Y, Morizane C. Phase II study of S-1 in patients with advanced biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 1769-74.
87. Ducreux M, Rougier P, Fandi A, Clavero-Fabri MC, Villing AL, Fassone F, et al. Effective treatment of advanced biliary tract carcinoma using 5-fluorouracil continuous infusion with cisplatin. *Ann Oncol* 1998; 9: 653-6.
88. Ellis PA, Norman A, Hill A, O'Brien ME, Nicolson M, Hickish T, et al. Epirubicin, cisplatin and infusional 5-fluorouracil (5-FU) (ECF) in hepatobiliary tumours. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1594-8.
89. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, Lee JR, Ryu MH, Ahn JH, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1115-20.
90. Arroyo G, Gallardo J, Rubie B, Orlandi L, Yeanez M, Gamargo C, et al. Gemcitabine in advanced biliary tract cancer: experience from Chile and Argentina in phase II trials. *Clin Oncol* 2001; 157: 12-21.
91. Raderer M, Hejna MH, Valencak JB, et al. Two consecutive phase II studies of 5-fluorouracil/leucovorin/mitomycin C and of gemcitabine in patients with advanced biliary cancer. *Oncology* 1999; 56: 177-80.
92. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, Colucci G, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with leucovorin and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4089-91.
93. Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 183-6.
94. Meyerhardt JA, Zhu AX, Stuart K, Ryan DP, Blaszkowsky L, Lehman N, et al. Phase-II study of gemcitabine and cisplatin in patients with



- metastatic biliary and gallbladder cancer. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 564-70.
95. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, Moonprakan S. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 279-81.
  96. Lee GW, Kang JH, Kim HG, Lee JS, Jang JS. Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 127-31.
  97. Kim ST, Park JO, Lee J, Lee KT, Lee JK, Choi SH, et al. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2006; 106: 1339-46.
  98. Harder J, Riecken B, Kummer O, Lohrmann C, Otto F, Usadel H, et al. Out patient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 848-52.
  99. Verderame F, Russo A, Di Leo R, Badalamenti G, Santangelo D, Cicero G, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Ann Oncol* 2006; 17: 68-72.
  100. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, Provent S, Maindrault-Goebel F, Avenin D, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1339-43.
  101. Alberts SR, Al-Khatib H, Mahoney MR, Burgart L, Cera PJ, Flynn PJ, et al. Gemcitabine, 5-fluorouracil, and leucovorin in advanced biliary tract and gallbladder carcinoma: a North Central Cancer Treatment Group phase II trial. *Cancer* 2005; 103: 111-8.
  102. Knox JJ, Hedley D, Oza A, Feld R, Siu LL, Chen E, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2332-8.
  103. Cho JY, Paik YH, Chang YS, Lee SJ, Lee DK, Song SY, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (Cap Gem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2753-8.
  104. Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, Pond GR, Knox JJ. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 2007; 110: 1307-12.
  105. Iyer RV, Gibbs J, Kuvs hinoff B, Fakhri M, Kepner J, Soehnlein N, et al. A phase II study of gemcitabine and capecitabine in advanced cholangiocarcinoma and carcinoma of the gall bladder: a single-instituti on prospective study. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3202-9.
  106. Eckel F, Schmid RM. Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. *Br J Cancer* 2007; 96: 896-902.
  107. Furlanetto RW, Di Carlo JN. Somatostatin-C receptors and growth effects in human breast cells maintained in long-term tissue culture. *Cancer Res* 1984; 44: 2122-8.

108. Rinderknecht E, Humbel RE. Primary structure of insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 1978; 89: 283-6.
109. Rinderknecht E, Humbel RE. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978; 253: 2769-72.
110. Enberg G, Carlquist M, Jornvall H, Hall K. The characterization of somatomedin A, isolated by micro computer-controlled chromatography, reveals an apparent identity to insulin-like growth factor I. *Eur J Biochem* 1984; 143: 117.
111. Daughaday WH, Hall K, Salmon Jr WD, Van den Brande JL, Van Wyk JJ. On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1075.
112. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II peptide Messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endo Rev* 1989; 10: 68-90.
113. Jansen M, Van Schaik FMA, Rickert AT, Bullock B, Woods DE, Gabbay KH, et al. Sequence of cDNA encoding human insulin like factor-I precursors. *Nature* 1983; 306: 609.
114. Bell GI, Stempien MM, Fong NM, Roll LB. Sequences of liver cDNA encoding two different Mouse insulin-like growth factor I precursors. *Nucleic Acids Res* 1986; 14: 7873.
115. Albert B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd edition, New York & London: Garland Publishing Inc 1994; 3: 901-2.
116. Aizenman Y, De Vellis J. Brain neurons develop in transferrin, insulin, insulin-like growth factor-I and thyroid hormone differentiation. *Brain Res* 1987; 406: 32-42.
117. Albert B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd edition, New York & London: Garland Publishing Inc; 1994; 3: 897-900.
118. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Wood SC, Porte Jr D, Dorsa DM. Insulin in the brain. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 335-47.
119. Bortz JD, Rotwein P, De Vol D, Bechtel PJ, Hansen VA, Hammerman MR. Focal expression of insulin-like growth factor-I in rat kidney collecting duct. *J Cell Biol* 1988; 107: 811.
120. Dalman M, Wang CY, Johnson TR, Ilian J. Unique 3'-untranslated sequence of insulinlike growth factor-I isolated from human placenta. *Mol Rep Dev* 1991; 29: 238-44.
121. Burgess SK, Jacobs S, Cautrecases P, Sahyoun N. Characterization of a neuronal subtype of insulin-like growth factors-I receptor. *J Bio Chem* 1987; 262: 1618-22.
122. Hansson HA, Nilsson A, Isgaard J, Billig H, Isaksson O, Skottner A, et al. Immunohistochemical localization of insulin-like growth factor-I in the adult rat. *Histochem* 1988; 89: 403-10.
123. Coulter CL, Han VKM. Expression of insulin-like growth factor-II and IGF binding protein-I mRNAs in rhesus monkey placenta: Comparison with human placenta. *Horm Res* 1996; 45: 167-71.

124. Hizuka N, Takano K, Asakawa K, Mijykawa M, Horikawa R, Shizume K. Demonstration of insulin-like growth factor-I in human urine. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1309.
125. Chen KL, Nissley SP. Comparison of somatomedin activity in rat serum and lymph. *Endocrinol* 1975; 97: 654.
126. Haselbacher G, Humbel R. Evidence for two species of insulin-like growth factor-II human spinal fluid. *Endocrinol* 1982; 110: 1822.
127. Baxter RC, Zaltsman Z, Turtle JR. Immunoreactive somatomedine-C / insulin-like growth factor I and its binding protein in human milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 955-7.
128. Costigan DC, Guyda HJ, Posner BI. Free insulin-like factor-I (IGF-I) and IGF-II in human saliva. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1014.
129. Chatelain PG, Naville D, Saez JM. Somatomedin –C / Insulin-like factor-I-like material secreted by porcine sertoli cells in vitro: characterization and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 140: 1009.
130. Bala RM, Lapatka J, Leung A, McCoy E, McArthur RG. Serum immunoreactive somatomedine levels in normal adults, pregnant women at term, children at various ages and children with constitutinonally delayed growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1981, 52: 508.
131. Hammerman MR. Insulin-like growth factors and aging. *Clin Endocrinol Metab* 1987; 16: 995.
132. Serel TA, Turan T, Soyupek S, Aybek Z, Perk H. Urine and serum free IGF-I levels in patients with bladder cancer: a brief report. *Urol Res* 2003; 31: 297-9.
133. Rome L, Shiry L, Jones BL. Deregulation of the IGF axis in cancer: epidemiological evidence and potential therapeutic interventions. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 561-78.
134. Hirschberg R. Insulin-like growth factor in the kidney. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 128.
135. Guler HP, Zapf J, Froesch ER. Short term metabolic effects. Of recombinant human insulin-like growth factor I in healthy adults. *N Engl J Med* 1987; 317:137.
136. Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H, et al. Insulin-like growth factor binding proteins. *Recent Prog Horm Res* 1990; 46: 99-159.
137. Martin JL, Baxter RC. Insulin-like growth factor binding protein-3: biochemistry and physiology. *Growth Regul* 1992; 2: 88-99.
138. Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 298-302.
139. Czech MP. Signal transmission by the IGF's. *Cell* 1989; 59: 235-8.
140. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like Growth Factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16: 3-34.
141. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberant growth. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). 10th edition, *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2003; 1016-31.
142. Cohen S. Epidermal Growth Factor. *Biosci Rep*. 1986; 6: 1017-28.

143. Ekmekçi A, Erbas, D. Kanserin Moleküler Mekanizması, Çağdas Medikal-Kitabevi ve Yayıncılık Hizmetleri, Ankara, 1999; 136-168.
144. Gregory, H. Isolation and Structure of Urogastrone and its Relationship to EGF, *Nature*. 1975; 257; 325-7.
145. O'Keefe EJ, Pledger WJ, A model of cell cycle control sequential events regulated by growth factors. *Mol Cell Endocrinol*, 1983; 31: 167-86.
146. Roy S, Herbst, Dong M. Shin Monoclonal Antibodies to Target Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Tumors. *American Cancer Society*, 2002; 94: 1593-611.
147. Mahmoud A, Khalifa, MD, Calvin Law, MD. Expression of Epidermal Growth Factor Receptor in Primary Colorectal Adenocarcinoma Predicts Expression in Recurrent Disease. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 229-33.
148. Derynck, R., Goeddel, DV., Ullrich, A.: Synthesis of Messenger RNAs for TGF- $\alpha$  ve beta and the EGF reseptor by Human Tumours, *Cancer Res* 1987; 47: 707-712.
149. Zhou YM, Li YM, Cao N, Feng Y, Zeng F. Significance of expression of epidermal growth factor and its receptor in chronic cholecystitis and gallbladder carcinoma. *Ai Zheng*. 2003; 22: 262-5.
150. Francesco L, Giuliana C, Ymera P, et al. Somatic Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor in Bile Duct and Gallbladder Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1680-85.
151. Nonomura A, Ohta G, Nakanuma Y; et al. Simultaneous detection of epidermal growth factor receptor (EGF-R), epidermal growth factor (EGF) and ras p21 in cholangiocarcinoma by an immunocytochemical method. *Liver* 1988; 8: 157-66.
152. Yoshikawa, D, Ojima H, Iwasaki, M, Hiraoka, N et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2008, 98: 418-25.
153. Shafizadeh N, Grenert JP, Sahai V, Kakar S. Epidermal growth factor receptor and HER-2/neu status by immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization in adenocarcinomas of the biliary tree and gallbladder. *Human Pathology* 2010; 41: 485–92
154. Kim HJ, Kim JS, Kang CD, Lee SJ, Kim JY, Yeon JE, Park JJ, Shim JJ, Byun KS, Bak YT, Lee CH. Expression of epidermal growth factor receptor, ErbB2 and matrix metalloproteinase-9 in hepatolithiasis and cholangiocarcinoma. *Korean J Gastroenterol*. 2005; 45: 52-9.
155. Noshō K, Yamamoto H, Taniguchi H, et al. Interplay of insulin-like growth factor-II, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I receptor, COX-2, and matrix metalloproteinase-7, play key roles in the early stages of colorectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 2004;10: 7950–7
156. Yagyu K, Kikuchi S, Lin Y, Ishibashi T, et al. Lack of Association between Risk of Biliary Tract Cancer and Circulating insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II or insulin-like growth factor binding protein-3. *Asian Pacific J Cancer*. 2009; 10: 63-7.

157. Harder J, Waiz O, Otto F, Geissler M, et al. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4511-17.
158. McCarty MF. Insulin secretion as a determinant of pancreatic cancer risk. *Med Hypotheses* 2001; 57: 146-50
159. Lin Y, Tamakoshi A, Kikuchi S, et al. Serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and the risk of pancreatic cancer death. *Int J Cancer* 2004;110: 584-8.
160. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998;279:563-6.
161. Yu H, Spitz MR, Mistry J, et al. Plasma levels of insulinlike growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 151-6.
162. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and risk of breast cancer. *Lancet* 1998; 351: 1393-6
163. Vatten LJ, Holly JM, Gunnell D, et al. Nested case-control study of the association of circulating levels of serum insulinlike growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 with breast cancer in young women in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2097-100.
164. Roddam AW, Allen N, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med*, 2008; 149: 461-71.
165. Pham TM, Fujino Y, Kikuchi S, et al. A nested casecontrol study of stomach cancer and serum insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-2 and insulin-like growth factor-binding protein-3. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1611-6.
166. Cai h, Sun Y, Bai J, Shi , et al. Relationship between the GH-IGFs axis and the proliferation of bile duct cancer cell line QBC939 in vitro. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 76-81.
167. Chen CY, Shiesh SC, Tsao HC, et al. The assessment of biliary CA 125, CA 19-9 and CEA in diagnosing cholangiocarcinoma-the influence of sampling time and hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 616.
168. Kornprat P, Rehak P, Rušchoff J, Langner C. Expression of IGF-I, IGF-II, and IGF-IR in gallbladder carcinoma. A systematic analysis including primary and corresponding metastatic tumours. *J Clin Pathol* 2006; 59: 202-6.

## TEŞEKKÜR

Beni bu aşamaya kadar yetiştiren ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim canım aileme, desteğini ve sevgisini her zaman hissettiğim biricik eşim Özgen İrteş'e,

Tez çalışmam süresince bilgi ve görüşleriyle beni yönlendiren, tez konumun belirlenmesi, çalışmalarımın yönlendirilmesinde bilgi ve önerilerinden faydalandığım, danışmanım, Doç. Dr. Ender Kurt'a,

Değerli katkıları dolayısıyla Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Berna Aytaç'a, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'ndan Dr. Deniz Sığırlı'ya,

UÜTF İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran'a ve şahsında eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

1982 Adana'da doğdum. Denizli İlköğretim okulu, İstiklal Orta Okulu ve Adana Erkek Lisesi-Yabancı Dil Ağırlıklı programında olmak üzere ilk, orta ve lise öğrenimimi Adana'da tamamladım. 2000-2006 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim aldım. 2006-2007 yılları arasında Siirt'te zorunlu hizmetimi yaptım. 2007 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D'da uzmanlık eğitimime başladım, halen burada görev yapmaktayım.