

Proksimal biliyer darlıklı hastalarda yeni bir endoskopik biyopsi alma yöntemi

A new endoscopic biopsy method for patients with proximal biliary strictures

Fatih TEKİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Endoskopik retrograd kolanjiografi sırasında malignite kuşkusu oluşturan proksimal biliyer darlıklarda tanıya ulaşmak için en sık olarak endoskopik biyopsi alma yöntemi kullanılır. Ancak bazı olgularda biyopsi forsepsini darlık seviyesine ilerletmek imkansız olabilmektedir. Bu çalışmada amaç, proksimal biliyer darlıklı olgularda yeni bir endoskopik biyopsi yönteminin etkinliğini prospektif olarak değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Kasım 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi ünitesinde proksimal biliyer darlık nedeniyle endoskopik biyopsi alma işleminin uygulandığı hastalar çalışmaya dahil edildi. Endoskopik biyopsi işlemi stent itici içinden ilerletilen bir biyopsi forsepsisi ile yapıldı. Hastaların tüm tıbbi kayıtları irdelendi. **Bulgular:** Toplam 9 hasta [6 erkek, 3 kadın, yaş ortalaması: 65.2 (58-73) yıl] çalışmaya dahil edildi. Hastaların nihai tanıları kolanjiokarsinom (Klatskin tümörü) (n=6), safra kesesi karsinomu (n=2) ve post-operatif benign biliyer darlık (n=1) olarak saptandı. Klatskin tümörü ve safra kesesi karsinomu tanılı hastaların tamamında endoskopik biyopsi spesmenlerinin histopatolojik inceleme sonucu adenokarsinom olarak rapor edildi. **Sonuç:** Proksimal biliyer darlıklı olgularda stent itici içinden ilerletilen biyopsi forsepsisi ile uygulanan endoskopik biyopsi metodu histopatolojik tanıya ulaşmada etkilidir.

Anahtar kelimeler: Endoskopik biyopsi, kolanjiokarsinom, biliyer darlık

Background and Aims: Endoscopic biopsy is the most commonly used technique to reach a diagnosis in patients with suspected proximal biliary malignancies during endoscopic retrograde cholangiography. However, it may be impossible to advance the standard biopsy forceps to the stricture level in some cases. The aim of this study was to prospectively evaluate the effectivity of a new endoscopic biopsy method for patients with proximal biliary strictures. **Materials and Methods:** Patients with proximal biliary strictures who underwent an endoscopic biopsy procedure in endoscopic retrograde cholangiopancreatography unit of Ege University Medical School between November 2013 and June 2015 were enrolled in the study. Endoscopic biopsy procedure was performed with a biopsy forceps which was advancing through a stent pusher. All of the medical records of the patients were reviewed. **Results:** A total of 9 patients [6 male, 3 female; mean age: 65.2 (58-73) years] were enrolled in the study. Final diagnosis was cholangiocarcinoma (Klatskin tumour), gall bladder carcinoma, and post-operative benign biliary stricture in 6, 2, and 1 patients, respectively. Histopathological examinations of the endoscopic biopsy specimens revealed adenocarcinoma in all patients with Klatskin tumour and gall bladder carcinoma. **Conclusions:** The presented endoscopic biopsy method using biopsy forceps through the stent pusher is effective to achieve a histopathological diagnosis in patients with proximal biliary strictures.

Key words: Endoscopic biopsy, cholangiocarcinoma, biliary stricture

GİRİŞ

Kolanjiokarsinomlar hepatobiliyer malignitelerin %10-20'sini oluşturan ve biliyer epitel hücrelerden köken alan malign tümörlerdir (1). Kolanjiokarsinomlar lokalizasyonlarına göre intrahepatik ve ekstrahepatik olarak ikiye ayrılırlar. Ekstrahepatik kolanjiokarsinomlar da perihiler (Klatskin tümörü olarak adlandırılırlar) ve distal kolanjiokarsinomlar olarak ikiye ayrılırlar (1). Tek küratif tedavisi cerrahi tedavidir (1,2). Cerrahi tedavi öncesi hastalar iyi değerlendirilmelidirler (3,4), zira cerrahi tedavi uygulanan hastaların %5-15'inde benign hastalıklar saptanmıştır (5). Kolanjiokarsinom tanısında klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular çok önemli olsa da altın standart doku tanısıdır (6-8). Doku tanısı için fırça sitolojisi, endoskopik

biyopsi (biyopsi forsepsisi), safra aspirasyonu ve endosonografi eşliğinde ince iğne aspirasyonu teknikleri kullanılabilir (4,9). Fırçalama sitolojisine kıyasla biyopsi forsepsisi ile alınan endoskopik biyopsi materyalleri ile daha yüksek tanı oranlarına ulaşılabilmektedir (4). Ancak proksimal biliyer darlığa yol açan Klatskin tümörü, safra kesesi tümörü gibi durumlarda biyopsi forsepsinin darlık seviyesine ilerletilmesi oldukça zor olabilmektedir. Bu çalışmada amaç malign olabileceği düşünülen proksimal biliyer darlıklı olgularda son zamanlarda tanımladığımız yeni bir endoskopik biyopsi yönteminin (10) etkinliğini prospektif olarak değerlendirmektir.

İletişim: Fatih TEKİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir
Tel: +90 232 390 43 97 • Faks: +90 232 342 77 64
E-mail: drtekinfatih@gmail.com

Geliş Tarihi: 10.02.2016 • **Kabul Tarihi:** 29.02.2016

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Kasım 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ünitesinde proksimal biliyer darlık nedeniyle ERCP işlemi sırasında daha önce tanımlanmış olduğumuz endoskopik biyopsi alma yönteminin uygulandığı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik ve klinik verileri, ERCP endikasyonları, bulguları, komplikasyonları, fırça sitolojisi (varsa) ve endoskopik biyopsi sonuçları, son tanıları ve tedavileri prospektif olarak kayıt edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır ve hastaların tamamından ERCP işlemi öncesi yazılı onam formu alınmıştır.

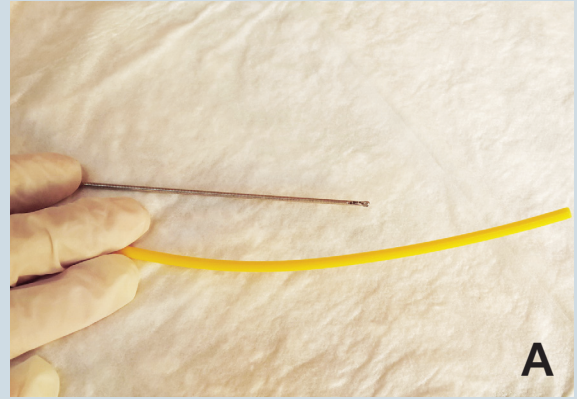
Endoskopik Biyopsi Alma Yöntemi

ERCP işlemleri midazolam ile sedoanaljezi uygulanarak ve terapötik duodenoskoplar (Olympus TJF-160, TJF-145; Olympus, Tokyo, Japonya) ile yapılmıştır. Selektif biliyer kanülasyon sfinkterotomi ve 0.035-inç hidrofilik kılavuz tel (Jagwire, Boston Scientific, Natick, MA) ile gerçekleştirilmiştir. Floroskopik kolanjiografilerde proksimal biliyer darlığın görünümü elde edildikten sonra endoskopik biliyer sfinkterotomi uygulanmış, sonrasında safra kanalının çapına göre 6 veya 8 mm'lik balon (Eliminator Biliary Balloon Dilators, ConMed, Utica, NY) ile darlığa biliyer balon dilatasyonu yapılmıştır. Ardından darlık bölgesine sitoloji için fırçalama uygulanmıştır.

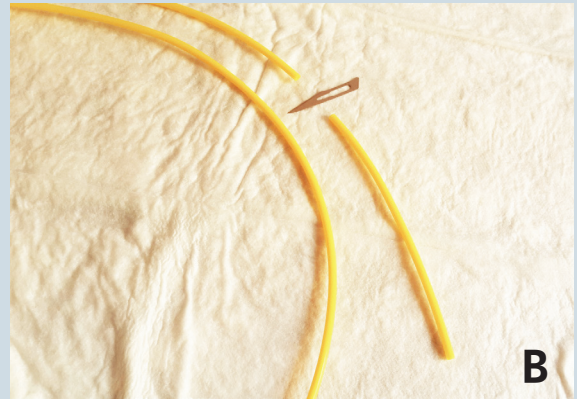
Biliyer balon dilatasyonu ve fırçalama işleminden sonra 165 cm uzunluğundaki stent iticinin (Jet-Set stent itici, kanal genişliği: 2.1 mm, uzunluk: 165 cm, MTW Endoskopie, Wesel, Almanya) ucundan 8 cm'lik kısmı bistüri ile kesilmiştir. Kesilmiş stent itici kılavuz tel üzerinden darlık alanına kadar itilmiştir. Darlığa balon dilatasyonu uygulanmış olmasına rağmen stent iticinin darlık alanında takıldığı hissedilmiştir. Ayrıca stent iticinin ucu ile darlık alanındaki mesafe ilişkisi floroskopik olarak da kontrol edilmiştir. Stent iticinin ucunun darlık alanında olduğundan emin olduğunda kılavuz tel çıkartılmış, stent iticinin içinden biyopsi forsepsini (çap:1.8 mm, uzunluk:160 cm; Endo-Technik, Solingen, Almanya) ilerletilmiştir (Resim 1 A, B, C). Bu yöntem ile darlık alanından rahatlıkla biyopsiler alınabilmıştır (Resim 2 A,B). Biyopsiler alındıktan sonra kapsız self-expandable metalik stent(ler) veya Amsterdam tipinde plastik stent(ler) yerleştirilmiştir.

BULGULAR

Kasım 2013-Haziran 2015 tarihleri arasında proksimal



Resim 1A. Stent iticinin uzunluğu 165 cm, biyopsi forsepsinin uzunluğu ise 160 cm'dir.

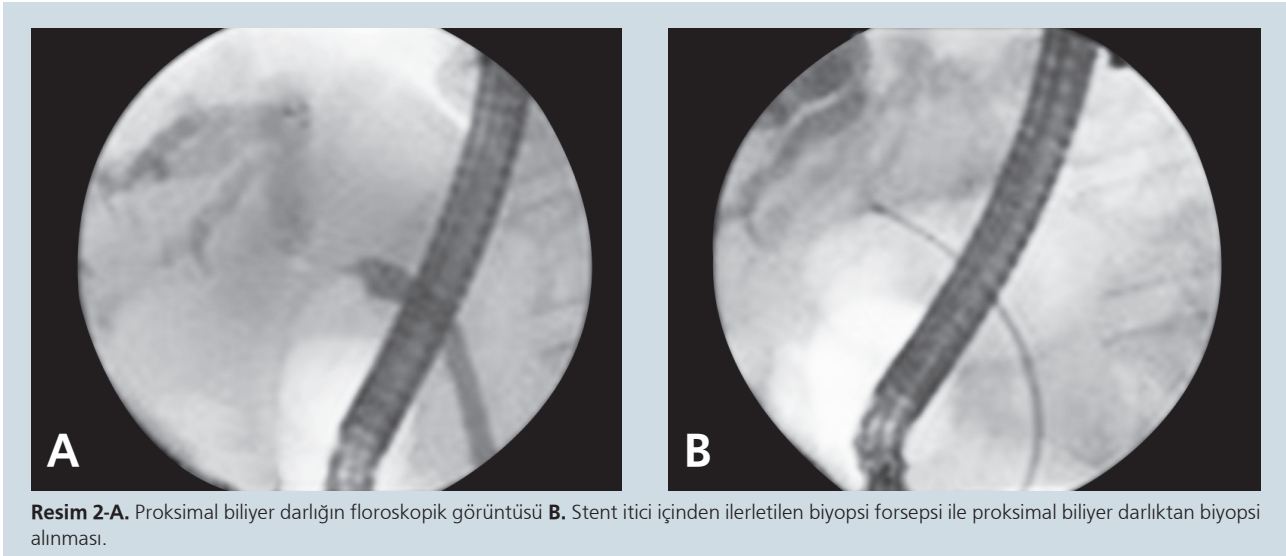


Resim 1B. Stent iticinin distal ucundan 8 cm'lik parça bistüri ile kesilmektedir.



Resim 1C. Kesilmiş olan stent iticinin içinden geçen biyopsi forsepsinin son görüntüsü.

biliyer darlık nedeniyle ERCP işlemi sırasında tanımlanan yöntem ile endoskopik biyopsi alma işlemi uygulanan toplam 9 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Hastaların tümü tıkanma ikteri tablosunda kliniğimize yatırılmış, 6'sında (hasta no: 1,3,4,6,7,8) CA19-9 yüksekliği saptanmış, diğer 3 hasta-



Tablo 1. Tanımlanan endoskopik biyopsi alma yönteminin uygulandığı 9 hastanın özellikleri

Hasta no	Yaş/Cinsiyet	ERCP Bulgusu	Fırça Sitolojisi	Endoskopik Biyopsi	Son Tanı	Tedavi
1	67/erkek	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 1)	Malign	Malign (Adenoca)	Kolanjiokarsinom (Bismuth tip 1)	Cerrahi
2	68/erkek	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 2)	Benign	Malign (Adenoca)	Kolanjiokarsinom (Bismuth tip 1)	Cerrahi
3	70/erkek	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 1)	Benign	Malign (Adenoca)	Safra kesesi tümörü	Kemoterapi
4	63/kadın	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 3a)	Uygulanmadı	Malign (Adenoca)	Kolanjiokarsinom (Bismuth tip 3a)	Kemoterapi
5	59/kadın	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 2)	Uygulanmadı	Malign (Adenoca)	Kolanjiokarsinom (Bismuth tip 2)	Cerrahi
6	69/erkek	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 3b)	Uygulanmadı	Malign (Adenoca)	Kolanjiokarsinom (Bismuth tip 3b)	Kemoterapi
7	60/erkek	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 2)	Uygulanmadı	Malign (Adenoca)	Kolanjiokarsinom (Bismuth tip 2)	Cerrahi
8	73/erkek	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 1)	Uygulanmadı	Malign (Adenoca)	Safra kesesi tümörü	Kemoterapi
9	58/kadın	Proksimal biliyer darlık (Bismuth tip 1)	Uygulanmadı	Benign	Kolesistektomi sonrası yaralanma	Endoskopik tedavi

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, Adenoca: Adenokarsinom

da (hasta no: 2,5,9) ise normal değerler rapor edilmiştir. Klinik, laboratuvar, radyoloji, ERCP ve biyopsi sonuçları değerlendirilmeleri sonrasında hastaların 6 tanesine Klat-skin tümörü, 2 tanesine safra kesesi tümörü, 1 tanesine de kolesistektomi ameliyatı sonrası gelişen biliyer darlık tanısı konmuştur. Hastaların 4 tanesi cerrahi tedavi amacıyla Genel Cerrahi kliniğine, 4 tanesi çeşitli nedenlerle inoperabl kabul edilerek kemoterapi amacıyla Medikal Onkoloji kliniğine sevk edilmiş, benign biliyer darlık tanısı alan 1 hastada ise endoskopik stentleme tedavisine 3 ay ara ile devam edilmesi kararı alınmıştır.

Safra kesesi tümörü tanılı 2 hastaya ERCP işlemi öncesi bilgisayarlı tomografi ile tanı konulabilmiş, hastaların inoperabl oldukları anlaşılmış, ikter nedeniyle palyatif tedavi amacıyla kapsız metalik stent yerleştirilmiş, tanıyı kesinleştirmek ve kemoterapi tedavisi için gerekli olan histopatolojik tanıya ulaşmak için endoskopik biyopsiler alınmıştır. Hastalardan 1'inde ERCP işlemi sırasında kolanjiokarsinom (Klatskin tip 1) tanısından kuşku duyulmuş, sonrasında proksimal biliyer darlığın kolesistektomi ameliyatı sonrasında geliştiği anlaşılmıştır (hasta no: 9). Bu hastada endoskopik biyopsi sonucu benign olarak rapor edilmiştir.

Kolanjiokarsinom tanısı alan diğer 6 hastaya kolanjit varlığı nedeniyle ERCP işlemi uygulanmıştır. Operabl olan hastalara Amsterdam tipinde plastik stent(ler), inoperabl olan hastalara ise kapsız self-expandable metalik stent (ler) yerleştirilmiştir.

ERCP işleminin başarı oranı %100'dür. ERCP işlemine bağlı herhangi bir komplikasyon olmamıştır. Hastaların tamamında selektif biliyer kanülasyon sfinkterotom ile yapılabilmemiş, hiçbir hastada ön kesi gereksinimi olmamıştır. Hastaların tamamında tanımlanan yöntem ile endoskopik biyopsiler alınabilmektedir. İlk 3 hastada endoskopik biyopsi işlemine ek olarak sitoloji için fırçalama işlemi de yapılmıştır. İlk 3 hastanın tamamında endoskopik biyopsi ile adenokarsinom tanısına gidilmiş, ancak 3 hastanın sadece 1'inde fırçalama sitolojisi malign olarak rapor edilmiştir. Diğer 2 hastada fırçalama sitolojisi benign olarak rapor edilmiştir. Bu nedenle son 6 hastada fırçalama işlemi yapılmasına gerek duyulmamıştır.

TARTIŞMA

Kolanjiokarsinomlarda sitolojik tetkik amaçlı endoskopik fırçalama işlemi en sık uygulanan yöntemdir, ancak düşük duyarlılığa (%30-60) sahiptir (2,4,11-15). Biyopsi forsepsisi ile alınan endoskopik biyopsi materyalleri ile biraz daha yüksek tanı oranlarına (%43-81) ulaşılabilmektedir (4,16). Ancak Klatskin tümörü gibi proksimal yerleşimli kolanjiokarsinomlarda biyopsi forsepsinin darlık seviyesine ilerletilmesi oldukça zordur. Bu zorluğu aşmak için stent itici içinden ilerletilen biyopsi forsepsisi ile biyopsi almak akla gelmiş ancak stent iticinin biyopsi forsepsinden

daha uzun olması nedeniyle bir çözüm bulunamamıştır. Kulaksız ve ark. (17) proksimal biliyer darlıklarda endoskopik biyopsi işlemi için stent itici içinden çift balon enteroskopinin biyopsi forsepsini kullanmışlar ve bu yöntem ile yüksek başarı oranı bildirmişlerdir. Ne var ki, çift balon enteroskopinin biyopsi forsepsisi standart biyopsi forsepsinden daha pahalıdır ve kullanımı daha zordur. Ayrıca her endoskopi merkezinde bulunmayabilir. Çalışmamızda ise 1.8 mm çapında biyopsi forsepsisi kullanılmış, stent iticinin ucunun basit bir bistüri ile kesilmesi ile sistem işler hale getirilmiştir. Çalışmamızda kullanılan 1.8 mm çapındaki biyopsi forsepsisi ucuzdur, kolay ulaşılabilir ve kullanımı kolaydır.

Tanımlanan yöntem çalışmamızda 9 hastada kullanılmıştır. Kolanjiokarsinom veya proksimal safra yollarını invaze eden safra kesesi tümörü tanısı alan 8 hastanın tamamında bu yöntem ile histopatolojik tanıya gidilebilmiştir. Endoskopik biyopsi materyalinin histopatoloji sonucu benign olarak rapor edilen hastada ise klinik, laboratuvar, radyolojik olarak safra kesesi ameliyatı sonrası gelişen benign biliyer darlık tanısı konmuştur. Hastada 3 ay ara ile biliyer darlığa balon dilatasyonu ve plastik stentleme tedavisi yapılmaktadır.

Sonuç olarak proksimal biliyer darlıklı hastalarda tanımlanan endoskopik biyopsi yöntemi güvenli ve uygulaması kolay bir yöntemdir. Stent iticinin maliyeti dışında ek maliyet getirmemesi bir diğer avantajıdır. Ayrıca histopatolojik tanıya gidilmesi için gerekli olan yeterli doku bu yöntem ile alınabilmektedir.

KAYNAKLAR

- Blechacz B, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Hepatology* 2008;48:308-21.
- Boberg KM, Jepsen P, Clausen OP, et al. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568-74.
- Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broome U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology* 1998;27:311-6.
- Weber A, Schmid RM, Prinz C. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:4131-6.
- Bennett JJ, Green RH. Malignant masquerade: dilemmas in diagnosing biliary obstruction. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:207-14.
- Angulo P, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:325-32.
- Fleming KA, Boberg KM, Glaumann H, et al. Biliary dysplasia as a marker of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2001;34:360-5.
- Boberg KM, Schrupf E. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:52-9.
- Harewood GC. Endoscopic tissue diagnosis of cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:627-30.
- Tekin F, Turan I, Ersoz G, et al. A novel method to obtain biopsy samples from proximal biliary strictures. *Endoscopy* 2014;46(Suppl 1 UCTN):E363-4.
- Selvaggi SM. Biliary brushing cytology. *Cytopathology* 2004;15:74-9.
- Gress TM. Molecular diagnosis of pancreaticobiliary malignancies in brush cytologies of biliary strictures. *Gut* 2004;53:1727-9.
- Jailwala J, Fogel EL, Sherman S, et al. Triple-tissue sampling at ERCP in malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc* 2000;51:383-90.
- Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut* 1997;40:671-7.
- Macken E, Drijkoningen M, Van Aken E, Van Steenberghe W. Brush cytology of ductal strictures during ERCP. *Acta Gastroenterol Belg* 2000;63:254-9.
- Weber A, von Weyhern C, Fend F, et al. Endoscopic transpapillary brush cytology and forceps biopsy in patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:1097-101.
- Kulaksız H, Strnad P, Römpp A, et al. A novel method of forceps biopsy improves the diagnosis of proximal biliary malignancies. *Dig Dis Sci* 2011;56:596-601.