



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTAZA BAĞLI MALİGN DİSTAL BİLİYER  
DARLIKLARDA ENDOSKOPİK Palyasyon**

**Dr. Ulvi SHUKURZADE**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2023**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTAZA BAĞLI MALİGN DİSTAL BİLİYER  
DARLIKLARDA ENDOSKOPİK Palyasyon**

**Dr. Ulvi SHUKURZADE**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Erkan PARLAK**

**ANKARA  
2023**

## TEŞEKKÜR

Tamamlamıő olduğum tez çalıőmam sırasında bilgilerini benimle paylaőan, bana yol gösteren ve her zaman destek olan tez danıőmanım Prof. Dr. Erkan Parlak hocama,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Ana Bilim Dalı Baőkanımız Prof. Dr. Arzu Topeli İskit olmak üzere asistanlık eğitimim boyunca emeği geçen tüm hocalarıma,

Asistanlık eğitimim süresince her türlü zorluk ve sıkıntı karőısında desteklerini esirgemeyen meslektaőlarıma,

Hayatımın her aőamasında yanımda olan aileme ve daim yanımda olan dostlarıma,

Saygı, sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

**Dr. Ulvi SHUKURZADE**

## ÖZET

**Shukurzade U.; Metastaza bağlı malign distal biliyer darlıklarda endoskopik palyasyon; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Uzmanlık Tezi; Ankara, 2023.** Distal malign biliyer darlıklar (DMBD) sıklıkla primer olarak bu bölgenin organlarından kaynaklanır [primer-DMBD (p-DMBD)]. Bununla birlikte tümör metastazıyla da olabilmektedir [metastatik-DMBD (m-DMBD)]. Bu çalışmanın amacı m-DMBD'lı hastaların endoskopik palyasyon sonuçlarını, p-DMBD'lı olan hastaların sonuçlarıyla kıyaslamaktır. Kasım 2017 – Nisan 2023 tarihleri arasında DMBD nedeniyle ERKP yapılan m-DMBD'lı hastaların klinik, laboratuvar verileri, endoskopik işlemler, endoskopik drenajın kısa ve uzun dönem sonuçları, komplikasyonları ve hastaların prognozları incelendi. İşlem palyasyon amacıyla yapıldıysa metal stent, cerrahi veya medikal tedavi sonucu beklenene kadar köprü amacıyla yapıldıysa metal stent veya 2 adet 10 fr plastik stent takıldı. m-DMBD'lı grupta 11 [grup 1, yaş: 59 (20-80) yıl, 6 (%54,5) kadın], p-DMBD'lı grupta 15 [grup 2, yaş: 66 (41-83) yıl, 3 (%20) kadın] hasta vardı. Grup 1'de kolon, akciğer, meme, over, multiple myelom, lenfoma, sarkom, prostat tümörlerinin metastazı vardı, grup 2 pankreas ve oddi tümörlerinden oluşmaktaydı. Grup 1'de 7 (%63,6) hastaya metal stent ve 4 (%36,4) hastaya plastik stent takılmışken, grup 2'de bu rakamlar 6 (%40) ve 9 (%60) idi. İşlem sonrası kolanjit (%0 x %0) ve kurtarıcı drenaj ihtiyacı [%0 x 1 (%6,7)] benzerdi. Birinci hafta sonunda total ve direkt bilirubin 'düşme oranı' benzerdi (%56 x %48, p:0.305 ve %63 x %51, p:0.217). Stent açıklık süresi (ölüm, çalışmanın yapıldığı tarih veya re-drenaj ihtiyacına kadar) grup 1'de 3 (0,5-31), grup 2'de 5,3 (0,1-17,5) aydı (p:0.919). Re-drenaj grup 1'de 4 (%36,4), grup 2'de 10 (%66,7) hastada gerekti (p:0.119). Çalışmanın yapıldığı tarihe veya hasta ölümüne kadar grup 1'deki 7 (%63,6) hastanın, grup 2'de 5 (%33,3) hastanın stenti hiç tıkanmadı. Stent açıklığı metal stent takılan hastalarda plastik stent takılanlara göre [grup 1 ve 2 için sırasıyla 6 (%54,5) x 3 (%20) ve 1(%9) x 2(%13)] daha fazla idi. m-DMBD'lı hastalarda endoskopik palyasyon, p-MBD'lı hastalarla benzer etkinlik ve yan etkilere sahiptir. Mümkün olduğu kadar metal stent tercih edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** ERKP, Distal Malign Biliyer Darlık, Stent

## ABSTRACT

**Shukurzade U.; Endoscopic Palliation in Malignant Distal Biliary Obstructions Due to Metastasis; Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases Residency Thesis, Ankara, 2023.** Distal malignant biliary strictures (DMBD) often originate primarily from the organs in this region [primary DMBD (p-DMBD)]. However, it can also occur with tumor metastasis [metastatic DMBD (m-DMBD)]. The purpose of this study is to compare the endoscopic palliation outcomes of patients with m-DMBD to the outcomes of patients with p-DMBD. Clinical, laboratory data, endoscopic procedures, short and long-term results of endoscopic drainage, complications, and patient prognoses of m-DMBD patients who underwent ERCP due to DMBD between November 2017 and April 2023 were examined. If the procedure was performed for palliation purposes, a metal stent was inserted, whereas if it was performed as a bridge until the result of surgery or medical treatment was expected, a metal stent or two 10 fr plastic stents were inserted. In the m-DMBD group, there were 11 patients [group 1, age: 59 (20-80) years, 6 (54.5%) females], and in the p-DMBD group, there were 15 patients [group 2, age: 66 (41-83) years, 3 (20%) females]. Group 1 included metastases from colon, lung, breast, ovary, multiple myeloma, lymphoma, sarcoma, and prostate tumors, while group 2 consisted of pancreatic and Oddi tumors. In group 1, 7 (63.6%) patients received a metal stent, and 4 (36.4%) received a plastic stent, while in group 2, these numbers were 6 (40%) and 9 (60%), respectively. Post-procedure cholangitis (0% x 0%) and the need for rescue drainage (0% x 6.7%) were similar. The 'rate of decrease' in total and direct bilirubin was similar after one week (%56 x %48, p: 0.305 and %63 x %51, p: 0.217). Stent patency time (until death, the date of the study, or the need for re-drainage) was 3 (0.5-31) months in group 1 and 5.3 (0.1-17.5) months in group 2 (p: 0.919). Re-drainage was required in 4 (36.4%) patients in group 1 and 10 (66.7%) patients in group 2 (p: 0.119). Until the date of the study or patient death, the stent did not become obstructed in 7 (63.6%) patients in group 1 and 5 (33.3%) patients in group 2. Stent patency was higher in patients with metal stents compared to those with plastic stents [6 (54.5%) x 3 (20%) for group 1 and 1 (9%) x 2 (13%) for group 2]. Endoscopic palliation in m-DMBD patients has similar efficacy and side effects to p-MBD patients. Metal stents should be preferred whenever possible.

**Keywords:** ERCP, Distal Malignant Biliary Obstruction, Stent

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Hiperbilirubinemi.....	3
2.2. Bilirubin Üretimi ve Metabolizması .....	3
2.3. Hiperbilirubinemi Ayırıcı Tanısı .....	4
2.3.1. Konjuge Olmayan Hiperbilirubinemi Nedenleri.....	5
2.3.2. Konjuge Hiperbilirubinemi Nedenleri.....	5
2.4. Kanser Hastalığa Bağlı Biliyer Obstrüksiyon Nedenleri .....	6
2.5. Malign Biliyer Obstrüksiyon Tanı Yöntemleri.....	7
2.5.1. Klinik Bulgular .....	7
2.5.2. Radyografik ve Ultrasonografik Görüntülemeler.....	9
2.5.3. Tümör Belirteçleri .....	12
2.5.4. Doku Biyopsisi .....	12
2.6. Malign Biliyer Darlıkların Yönetimi .....	13
2.6.1. Malign Biliyer Darlıklarda Preoperatif Drenaj Yöntemleri.....	13
2.6.2. Malign Biliyer Darlıklarda Palyatif Drenaj Yöntemleri.....	14
2.7. Malign Obstrüksiyonlarda Kullanılan Stent Tipleri.....	16
2.8. ERKP ve Stente Bağlı Komplikasyonlar.....	17
2.9. Malign Distal Biliyer Darlıklı Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörler ...	18
3. BİREYLER VE YÖNTEM.....	20
3.1. Bireyler .....	20
3.2. Çalışma Protokolü.....	20

3.3. ERKP Metodolojisi .....	22
3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı.....	23
3.5. İstatiksel Yöntemler .....	23
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIşMA.....	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR .....	36
8. EKLER .....	51
Ek 1. Etik Kurul Onayı .....	51
Ek 2. Veri Toplama Formu .....	52

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ALT</b>	: Alanin Aminotrasferaz
<b>AST</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>BRİK</b>	: Benign Tekrarlayan İntrahepatik Kolestaz
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CA 19-9</b>	: Karbohidrat antijen 19-9
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyotik antijen
<b>EBD</b>	: Endoskopik Biliyer Drenaj
<b>ENBD</b>	: Endoskopik Nazobiliyer Drenaj
<b>ERKP</b>	: Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi
<b>EUS</b>	: Endoskopik Ultrasonografi
<b>EUS-BD</b>	: Endoskopik Ultrasonografi Eşliğinde Biliyer Drenaj
<b>FCSEMS</b>	: Tamamen Kapalı Kendiliğinden Genişleyen Metal Stent
<b>GGT</b>	: Gama Glutamil Transferaz
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>HBV</b>	: Hepatit B Virüsü
<b>HCV</b>	: Hepatit C Virüsü
<b>HIV</b>	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
<b>İDUS</b>	: İntraduktal Ultrasonografi
<b>İİAB</b>	: İnce İğne Aspirasyonu Biyopsi
<b>INR</b>	: Protrombin Zamanı
<b>MBD</b>	: Malign Biliyer Darlık
<b>MDBO</b>	: Malign Distal Biliyer Obstrüksiyon
<b>MRKP</b>	: Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
<b>NBD</b>	: Nazobiliyer Drenaj
<b>PFİK</b>	: Progresif Ailesel İntrahepatik Kolestaz
<b>PS</b>	: Plastik Stent
<b>PSK</b>	: Primer Sklerozan Kolanjit
<b>PTBD</b>	: Perkütan Biliyer Drenaj
<b>PTK</b>	: Perkütan Transhepatik Kolanjiografi



<b>RES</b>	: Retikuloendotelyal Sistem
<b>RKÇ</b>	: Retrospektif Kontrollü Çalışma
<b>SEMS</b>	: Kendiğinden Genişleyebilen Metal Stentler
<b>UDPGT</b>	: Üridin Difosfat Glukuronosiltransferaz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 4.1.** Her iki grubun işlem sonrası 1. haftada total ve direkt bilirubin değerleri.....28
- Şekil 4.2.** Re-drenaj ihtiyacı gelişen veya gelişmeyen hastalarda metal ve plastik stent oranları .....29
- Şekil 4.3.** Her iki grubun genel sağkalım analizi.....29

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b> Demografik bulgular.....	24
<b>Tablo 4.2.</b> ERKP ile ilgili bilgiler .....	26
<b>Tablo 4.3.</b> Drenaj etkinliği ve klinik seyir ile ilgili bilgiler.....	27
<b>Tablo 4.4.</b> İşlem sonrası 1. ve 3-4. haftalardaki total ve direkt bilirubin değişim oranları.....	28

## RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1.** Meme kanserine bağlı metastatik biliyer darlık ve metal stent uygulaması .....22
- Resim 2.** Akciğer kanseri metastazı. Dilatasyon sonrası 2 adet 10 F plastik stent yerleştirilmesi .....23

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser metastazlarına bağlı bazı hastalarda malign biliyer obstrüksiyon gelişebilir. Malign biliyer obstrüksiyon distal ve hiler olmakla iki yere ayrılır. Malign distal biliyer obstrüksiyon genellikle pankreas, safra kanalı, safra kesesi, karaciğer ve Vater ampullasının primer malignitelerinden kaynaklanır. Diğer primerlerden bu organlara veya yakındaki lenf nodlarına metastatik lezyonlar, biliyer obstrüksiyonun daha nadir nedenleridir. En yaygın primerler arasında böbrek kanseri, akciğer kanseri, mide kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri, lenfoma ve melanom bulunur (1).

Obstrüksiyon sonuç olarak sekonder biliyer siroz, kaşıntı, sarılık, kolanjit, pıhtılaşma bozukluklarına ve malabsorbsiyon yoluyla kilo kaybına yol açabilir. Biliyer dekompresyon sarılığa bağlı gelişen semptomları hafifletir ve hastaların yaşam kalitesinin artırır.

Malign biliyer darlıklarda biliyer drenaj cerrahi, perkütan biliyer drenaj (PTBD), veya endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) ile endoskopik biliyer drenaj (EBD) şeklinde yapılabilmektedir. Çoğunlukla yapıldığı gibi cerrahi dışı yöntemlerle yapılacaksa irrezektabl kitleye ve uzak bölgeden kaynaklı metastatik distal biliyer darlığa sahip hastalara genellikle metal stentler takılır, bazen de opere olabilecek hastalara plastik stentlerle preoperatif drenaj sağlanmaktadır.

ERKP ile distal malign biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda drenaj işlemi sonrasında prosedüre ve stentin kendisine bağlı birtakım komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlardan bazıları kısa dönemde bir kısmı ise uzun dönemde görülür. Stent migrasyonu ve tıkanması gibi komplikasyonlar geç dönemde görülen komplikasyonlardandır. Kolanjit, pankreatit, kolesistit, kanama, perforasyon gibi komplikasyonlar daha erken dönemde görülür.

İnoperabl kabul edilen ve metastaza bağlı distal biliyer darlığı olan hastalardan bazıları biliyer drenaj sonrasında kemoterapi ve radyoterapi rejimlerine devam

edebilir. Böyle hastalarda drenaj sonrasında sağkalımın düşük olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir.

Malign distal biliyer darlığı olan bazı hastalarda ilk drenaj prosedürü sonrasında kanser kendisinden ya da stente bağlı komplikasyon nedeniyle re-drenaj ihtiyacı gelişebilir. Bu hastalara tekrar drenaj sağlamak amacıyla ya ERKP ya da PTBD ile işlem yapılabilir. Bazı hastalarda ise stent sonrasında herhangi komplikasyon gelişmeden ve tekrar işleme ihtiyaç duymadan stent açıklığı görülmektedir.

Çalışmamızın amacı uzak organ metastazlarına bağlı distal biliyer darlık gelişen hastalarla peripapiller bölge kanserlerine bağlı distal biliyer darlıklı hastaları drenaj başarısı, işlem sonrası erken ve geç dönem komplikasyonları, tedavilerine devam edip etmemesi, stent açıklığı süresi, takipte re-drenaj ihtiyacının olup olmaması, işlem sonrası sağkalım süresi gibi birçok açıdan karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hiperbilirubinemi

Sarılık karaciğerin hemoglobinin bir parçalanma ürünü olan bilirubini uygun şekilde metabolize edemediği veya atamadığı zaman ortaya çıkan klinik bir durumdur. Bilirubin oluşumu ve birikmesi, esas olarak tüm dokularda meydana gelir ve artan bilirubin hastanın sklera, mukoza ve derisine sarı renk vererek kolayca görülür (2). Bu yüksek bilirubin seviyeleri durumu veya hiperbilirubinemi klasik olarak 3 mg/dl'den yüksek olarak tanımlanır ve tipik olarak altta yatan bir hastalık durumunun bir işareti olarak düşünülmelidir. Sarılık çoğunlukla altta yatan karaciğer ve safra yolları hastalığının bir tezahürüdür. Hiperbilirubinemi sıklıkla karaciğer, safra yolu hastalığına işaret etse de, çeşitli kalıtsal nedenlerin bir sonucu olabilir ve hematolojik hastalıklardan kaynaklanabilir (3). Genel olarak, altta yatan hepatobiliyer hastalığı olmayan sarılıklı hastalar olumlu prognoza sahip olma eğilimindedir (4).

### 2.2. Bilirubin Üretimi ve Metabolizması

Tetrapirel pigmentlerden biri olan bilirubin hem (ferroprotoporfirin IX) yıkım ürünüdür. Her gün üretilen 250–300 mg bilirubinin %80'i yaşlanan eritrositlerdeki hemoglobinin yıkılmasıyla elde edilir. Diğer %20'si ise kemik iliğinde prematür eritroid hücreleri yıkımından ve tüm vücutta yaygın olarak bulunan miyogloblin ve sitokromlar gibi hemoproteinlerin döngüsünden elde edilir. Bilirubin oluşumu başta dalak ve karaciğer olmak üzere retikuloendotelyal sistem (RES) hücrelerinde gerçekleşir (5-7). İlk reaksiyon mikrozomal enzim olan heme oksijenaz ile katalizlenir ve porfirin grubunun  $\alpha$  bağı oksidatif olarak heme halkası açılarak reaksiyonun son ürünleri olan biliverdin, karbon monoksit ve demir oluşur. İkinci reaksiyon sitozolik enzim biliverdin redüktaz tarafından katalizlenir ve biliverdinin santral metilen köprüsünün indirgenir ve bilirubine dönüşümü gerçekleşir. Bilirubin neredeyse tamamen suda çözünmez halde RES hücrelerinde yapılır. Bilirubin kanda taşınabilmesi için, suda çözünür hale getirilmelidir. Bu bilirubinin geri dönüşümlü, non-kovalent olarak albumine bağlanmasıyla gerçekleşir. Albumine bağlı non-

konjuge bilirubin karaciğere taşınır ve burada albuminden ayrılarak, kısmen taşıyıcı aracılı membran transportu ile hepatositlerce alınır. Non-konjuge bilirubin hepatosite girdikten sonra sitozolik protein ligandin ya da glutatyon S –transferaz B’ye bağlanır. Endoplazmik retikulumda bilirubinın glukronik asid ile konjuge edilmesiyle bilirubin monoglukronid ve diglukronid oluşur. Bilirubinın glukronik asitle konjugasyonu üridin difosfat-glukuronosil transferaz enzimi (UDPGT) tarafından katalizlenir (8-11). Hidrofilik hale gelen bilirubin konjugatları endoplazmik retikulumdan kanaliküler membrana diffüze olur ve burada bilirubin monoglukronid ve diglukronid safra kanaliküllerine aktif şekilde taşınır. Bu taşınma işlemi aktif transportla gerçekleşir ve multipl ilaç direnci protein 2’yi içerir (12). Safra içine atılan konjuge bilirubin duodenuma geçer ve proksimal ince barsak boyunca değişmeden kalır. Konjuge bilirubin barsak mukozası tarafından emilmez. Konjuge bilirubin distal ileum ve kolona ulaştığında bakteriyel  $\beta$ -glukuronidazlar tarafından serbest bilirubine hidrolize edilir. İndirekt bilirubin normal barsak bakterileri tarafından ürobilinojen olarak adlandırılan renksiz tetraپیrollere çevrilir. Bunların neredeyse %90’ı değişmeden ya da ürobilin türevlerine okside olarak feçesle atılır. Ürobilinojenin geriye kalan %10’u pasif olarak absorbe edilir ve portal venöz sisteme girer ve karaciğerdan tekrar salgılanır. Ürobilinojenin genelde 3 mcg/dl’den daha az miktarı ise karaciğer gerilimından kaçarak glomerülden süzülür ve idrarla atılır (13).

### 2.3. Hiperbilirubinemi Ayırıcı Tanısı

Klinik amaçlar doğrultusunda, plazmadaki baskın safra pigmenti türü kullanılarak hiperbilirubinemi iki ana kategoriye ayrılabilir:

1. Konjuge olmayan hiperbilirubinemi: Konjuge olmayan hiperbilirubinemi bilirubinın aşırı üretimi, karaciğer tarafından bozulmuş bilirubin alımı veya bilirubin konjugasyonundaki anormallikler nedeniyle ağırlıklı olarak konjuge olmayan bilirubinın plazma seviyesinin yükselmesi ile karakterize edilir.

2. Konjuge hiperbilirubinemi: Konjuge hiperbilirubinemili hastalarda hem konjuge olmayan hem de konjuge bilirubin seviyeleri artar. Konjuge



hiperbilirubinemi, hepatoselüler hastalıklara, bozulmuş kanalikül atılımına, konjuge bilirubin kusurlu geri alımı veya biliyer obstrüksiyona bağlı olabilir.

### 2.3.1. Konjuge Olmayan Hiperbilirubinemi Nedenleri

- Bilirubin aşırı üretimi: Bilirubin aşırı üretimi hemoliz, diseritropoez, ekstrasvazasyon gibi durumlarda görülür.
- Hepatik bilirubin alınımının bozulması: Rifamisin antibiyotikleri, probenesid, flavaspidik asit gibi ilaçlar anormal bilirubin alınımına sebep olabilir. Genellikle ilaca bağlı bu kusur ilacın kesilmesinde sonraki 48 saat içinde düzelir (14). Konjestif kalp yetmezliği, portosistemik şantlar (sirozda veya cerrahi şantlarda kendiliğinden oluşan kollateraller) hepatik kan akışını ve bilirubin hepatositlere taşınmasını azaltarak ağırlıklı olarak konjuge olmayan hiperbilirubinemi ile sonuçlanır. Sirozlu bazı hastalarda, sinüzoidal endotelial hücrelerin kapillerizasyonu (fenestra kaybı) nedeniyle plazmanın hepatositlerle doğrudan teması tehlikeye girebilir, bu da bilirubin alımında daha fazla azalmaya neden olur (15).
- Bozulmuş bilirubin konjugasyonu: UDPGT aktivitesinin azalması veya olmaması sonucu azalan bilirubin konjugasyonu, Crigler-Najjar sendromu tip I ve II ve Gilbert sendromu gibi kalıtsal hastalıklarda bulunur.

### 2.3.2. Konjuge Hiperbilirubinemi Nedenleri

Konjuge hiperbilirubinemili bozukluklar patofizyolojilerine göre biliyer obstrüksiyon (ekstrahepatik kolestaz), intrahepatik kolestaz ve hepatoselüler hasardan kaynaklanmaktadır.

- İntrahepatik kolestaz: Dubin-Johnson sendromu, Rotor sendromu, progresif ailesel intrahepatik kolestaz (PFİK), benign tekrarlayan intrahepatik kolestaz (BRİK) gibi kalıtsal hastalıklar, alkolik hepatit, viral hepatitler, primer biliyer kolanjit, ilaçlar (metiltestosteron, klorpromazin), parenteral beslenme, sepsis, gebeliğin intrahepatik kolestazı, infiltratif hastalıklar

(amiloidoz, lenfoma, sarkoidoz, tüberküloz) intrahepatik kolestaza neden olmaktadır.

- Hepatoselüler hasar: Hepatoselüler hasar tipik olarak hücre içi proteinlerin ve küçük moleküllerin plazmaya salınması ile karakterize edilir. Bu nedenle, kolestatik sendromların aksine, serum konjuge ve konjuge olmayan bilirubin ve safra tuzlarındaki artışlara, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi hepatoselüler enzimlerin serum konsantrasyonlarındaki artışlar eşlik eder. Neoplazmlar, metabolik/kalıtısal hastalıklar, enfeksiyon hastalıkları, sistemik hastalıklar, toksik ve immünolojik nedenlere bağlı hepatoselüler hasar oluşarak konjuge hiperbilirubinemi gelişebilmektedir.
- Ekstrahepatik kolestaz/biliyer obstrüksiyon: Safra yolu obstrüksiyonunda hem konjuge hem de konjuge olmayan bilirubin serumda birikir. Biliyer obstrüksiyona bağlı konjuge hiperbilirubineminin ayırıcı tanısı yaşa göre değişmektedir. Yetişkinlerde kolelitiazis, intrinsik ve ekstrinsik tümörler, Primer Sklerozan Kolanjit (PSK), paraziter enfeksiyonlar, lenfoma, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) kolanjiyopatisi, akut ve kronik pankreatit ve invazif prosedürlerden sonra oluşan darlıkları içerir (16).

#### **2.4. Kanser Hastalığa Bağlı Biliyer Obstrüksiyon Nedenleri**

Malign biliyer darlıklar obstrüksiyonun seviyesine göre proksimal (hiler) ve distal olmakla ikiye ayrılır.

Hiler obstrüksiyon ekstrahepatik kolanjiyokarsinom (Klatskin tümörü), safra kesesi karsinomu, pankreas kanserinin lokal yayılımı, metastazlar veya lenf düğümlerinin basısından kaynaklanabilir. Klatskin tümöründe uzunlamasına tümör yayılımını tanımlamak için Bizmut-Corlette sınıflandırması kullanılmıştır. Perihiler kolanjiokarsinomlar, üç tipten oluşan orijinal sınıflandırmadan uyarlanan değiştirilmiş Bismuth-Corlette sınıflandırması ile dört tipe ayrılabilir (17). Bizmut-Corlette tip I tümör, sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği yerin altında sınırlı bir lezyonun varlığı ile tanımlanır. Bizmut tip II tümörler, kesitsel görüntülemeye kolaylıkla görülebilen sağ ve sol hepatik kanalların birleştiği noktaya kadar uzanır. Tip IIIa tümör, sağ

hepatik kanalın bifurkasyonuna kadar uzanır ve tip IIIb tümör, sol hepatik kanalın bifurkasyonuna kadar uzanır. Tip IV tümörler hem sağ hem de sol hepatik kanalların bifurkasyonuna kadar uzanır inoperabl olarak kabul edilir.

Distal biliyer obstrüksiyon, pankreas kanseri, kolanjiokarsinom, safra kanalına uzanan ampuller tümör, duodenum tümörü, metastazlar veya lenf düğümlerinin dış basısından kaynaklanabilir. Diğer primerlerden pankreas ve safra yollarına veya yakındaki lenf nodlarına metastatik lezyonlar, biliyer obstrüksiyonun daha nadir nedenleridir. En yaygın primerler arasında böbrek kanseri, akciğer kanseri, mide kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri, lenfoma ve melanom bulunur (1). Literatürde distal malign biliyer darlık etyolojisi olarak (otopsi sonucunda tespit edilenler dahil olmakla beraber) pankreas metastazları gösterilen çok sayıda vaka rapor edilmiştir (18-20). Nadiren de olsa primer safra kanalının tutulumuna bağlı olarak da distal biliyer darlık gelişen birkaç çalışma vardır (21-28).

## **2.5. Malign Biliyer Obstrüksiyon Tanı Yöntemleri**

Hastalarda malign biliyer obstrüksiyona neden olacak tümörle ilgili ve biliyer tıkanıklıktan kaynaklanan bir takım semptom ve bulgular gelişmektedir. Darlığa sebep olabilecek pankreas kanseri (genellikle baş bölgesi), ampuller karsinom, safra kesesi kanseri, kolanjiokarsinom ve diğer primer kanserlere bağlı distal biliyer metastazlara sahip tüm hastalara başvuru sonrasında klinik değerlendirme, laboratuvar bulguları, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve doku örnekleme sonuçlarına göre tanı konulmaktadır.

### **2.5.1. Klinik Bulgular**

Ampuller adenomlarda olduğu gibi, ampuller karsinomun en sık görülen semptomu, distal safra kanalının tümör tarafından sıkıştırılmasından kaynaklanan ve %80'de görülen tıkanma sarılığıdır. Ampuller kanserler diğer periampuller malignitelere göre düşük insidansları nedeniyle obstrüktif sarılık geliştiğinde genellikle şüphelenilmez. Ek semptomlar arasında yağ emiliminin bozulmasına bağlı ishal, kilo kaybı ve yorgunluk sayılabilir. Hastaların üçte birinde kronik gizli

gastrointestinal (GİS) kan kaybı ve buna eşlik eden mikrositik anemi veya dışkıda gizli kan testi pozitifliği vardır. Bir raporda spesifik olmayan semptomlar arasında karın ağrısı (%45), ateş (%45), hafif mide bulantısı ve hazımsızlık yer alır (29). Büyük lezyonlar şiddetli bulantı ve kusma ile ilişkili mide çıkış tıkanıklığına neden olabilir.

Ekzokrin pankreas kanserlerinin yaklaşık yüzde 60 ila 70'i pankreasın başında lokalize olurken, yüzde 20 ila 25'i gövde/kuyrukta ve geri kalanı tüm organı kapsamaktadır (30). Bezin gövdesi ve kuyruğundaki tümörlerle karşılaştırıldığında, pankreas başı tümörleri daha sıklıkla sarılık, steatore ve kilo kaybıyla ortaya çıkar (31).

Safra kesesi kanseri olan semptomatik hastalarda en sık görülen şikayetlerden biri ağrı olup bunu iştahsızlık, bulantı veya kusma takip etmektedir. İlerlemiş safra kesesi kanserinin semptomları sıklıkla biliyer kolikten farklıdır ve daha çok malign hastalığı (örneğin, halsizlik, kilo kaybı) düşündürür. Akut kolesistiti düşündüren bir semptom kompleksi ile başvuran hastalar, diğer semptomlarla başvuran hastalara göre sıklıkla hastalığın daha erken evresine sahiptir ve bu hastaların uzun dönemde prognozları daha iyidir (32). Safra kesesi kanserine sahip hastalar aynı zamanda kanserin ana safra kanalına doğrudan invazyonundan veya hepatoduodenal ligaman bölgesine metastatik hastalıktan kaynaklanan tıkanma sarılığı ile de başvurabilirler. Safra kesesi boynundaki gömülü bir taşın ana hepatik kanala bası yaptığı tespit edilirse (yani Mirizzi sendromu) bu tanıdan özellikle şüphelenilmelidir. Tümörün porta hepatis invazyonu da duodenal obstrüksiyona neden olabilir (33). Duodenal obstrüksiyonun varlığı rezeksiyon yönünden inoperabl hastalığı gösterir.

Ekstrahepatik kolanjiyokarsinomlar genellikle tümör safra drenaj sistemini tıkadığında semptomatik hale gelir. Safra yolu tıkanıklığına bağlı semptomlar arasında sarılık, kaşıntı, kil renkli dışkı ve koyu renkli idrar bulunur. Diğer yaygın semptomlar arasında karın ağrısı (yüzde 30 ila 50), kilo kaybı (yüzde 30 ila 50) ve ateş (yüzde 20'ye kadar) yer alır (34-36). Ağrı genellikle sağ üst kadranda sürekli, künt bir ağrı olarak tanımlanır. Hastalarda halsizlik, yorgunluk ve gece terlemeleri mevcut olabilir (34). Kolanjit sıklıkla görülen bir sunum değildir. Yalnızca intrahepatik kanalları tutan kolanjiyokarsinomlar [tüm kolanjiyokarsinomların yaklaşık yüzde 20'si

(37) ] farklı şekilde semptomlar oluşturabilir. Etkilenen hastaların sarılığa yakalanma olasılığı daha düşüktür. Bunun yerine, hastalar genellikle künt sağ üst kadrın ağrısı, kilo kaybı ve yüksek alkalen fosfataz geçmişine sahiptirler. İnsidental olarak anormal karaciğer fonksiyon testlerine yönelik araştırma amacıyla görüntüleme yapıldığında (38) veya viral hepatit C enfeksiyonu (HCV), siroz ve kronik viral hepatit B (HBV) nedeniyle hepatoselüler karsinom taraması sırasında kolanjiyokarsinom saptanan bazı hastalar asemptomatik olabilmektedir.

Renal hücreli karsinom, akciğer kanseri, mide kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri, melanom, over kanseri, lenfomalar, sarkomlar ve diğer kanser metastazlarına bağlı nadiren distal malign distal biliyer obstrüksiyon gelişebilmektedir. Bu hastalarda primer kansere bağlı spesifik semptomlardan ziyade metastatik hastalığa bağlı gelişen semptomlar ve biliyer obstrüksiyonla ilgili semptomlar görülmektedir.

### **2.5.2. Radyografik ve Ultrasonografik Görüntülemeler**

Sarılıklı hastaların çoğuna safra kanalı dilatasyonunu doğrulamak, tıkanıklığın yerini belirlemek ve safra taşlarını dışlamak için trans-abdominal ultrasonografi yapılır (39). Ultrason çapı 1 cm'den büyük intrahepatik lezyonları gösterebilir. İnvaziv olmaması, taşınabilirliği ve maliyet etkin olmasına göre diğer görüntülemelere göre avantajlara sahiptir. Obez hastalarda ve aşırı bağırsak gazına bağlı durumlarda etkin görüntüleme sağlayamaması gibi birtakım dezavantajları da mevcuttur. Ultrasonun sarılık nedeni olarak safra tıkanıklığının benign bir nedenini doğrulayamadığı durumlarda, aksiyal görüntüleme olarak bilgisayarlı tomografisi veya manyetik rezonans tomografi görüntülemesi yapılmalıdır.

Endoskopik ultrasonografi (EUS), distal safra kanalı lezyonları için primer tümörün lokal yayılımını ve bölgesel lenf nodlarının durumunu görüntüleyebilir. EUS'un proksimal safra kanalı lezyonlarını görüntüleme ve evreleme konusundaki duyarlılığı distal lezyonlara göre daha azdır ve klinik deneyim sınırlıdır (40). Tümörlerin ve büyümüş lenf düğümlerinin EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu biyopsisi (İİAB) yapılabilir. EUS eşliğinde İİAB, distal tümörlerdeki maligniteyi

tespit etmede, fırçalı ERKP'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir (41). Bu teknik aynı zamanda ERKP ile oluşabilecek safra kanalının kontaminasyonunu önler.

Bilgisayar tomografi (BT) hepatobiliyer hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan diğer tanı yöntemidir. BT hepatobiliyer ve pankreas bölgenin yanı sıra tüm karın bölgesini de inceleme avantajına sahiptir (42). BT, duktal dilatasyonu güvenilir bir şekilde tespit etmenin yanı sıra, tıkanıklığın düzeyini ve nedenini belirlemede ultrasonografiden üstündür. Obez hastalar ve daha önce biliyer-enterik bypass prosedürleri uygulanmış hastalar (safra kanallarının sonografik olarak iyi görülemediği) ilk önce BT ile değerlendirilmelidir. Ultrason gibi BT de doğru yönlendirilmiş biyopsiye veya başka türlü erişilemeyen lezyonların drenajına olanak tanır. BT vakaların yalnızca yaklaşık %2'sinde teknik olarak yetersizdir (43). Ayrıca pahalıdır, hastalar radyasyona maruz kalabilir.

Manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP), intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarını ve pankreas kanalını değerlendirmek için invazif olmayan bir tekniktir ve safra yolu kanserlerinin ameliyat öncesi değerlendirilmesi için mükemmel bir görüntüleme yöntemidir. Geleneksel ERKP'den farklı olarak MRKP, duktal sisteme kontrast madde verilmesini gerektirmez. Bazı yazarlar, invaziv prosedürleri tolere edemeyen veya büyük bir tümörün pankreatikobiliyer kanalların ağzını tıkadığı hastalarda ERKP yerine bu yaklaşımı önermektedir, böylece ERKP sırasında kanülasyon ve kanal opaklaşması önlenmektedir. Ampuller karsinomlar, difüzyon ağırlıklı görüntüleme karakteristik gecikmiş kontrastlanma ve hiperintensite ile duodenal lümeneye çıkıntı yapan kitleler (dolum defektleri) olarak görünebilir (44).

ERKP, yandan görüşlü üst endoskopun duodenuma yönlendirildiği, aletlerin Vater ampullasından safra ve pankreas kanallarına geçirilmesine izin veren gelişmiş bir endoskopik prosedürdür. Kanallar kontrast madde enjekte edilerek opaklaştırılır, böylece radyografik görselleştirmeye, papilla ve ampulladan biyopsi yapılmasına izin verdiği önemli prosedürdür. ERKP rehberliğinde müdahaleler çeşitli pankreatikobiliyer bozuklukların (koledokolitiazis, akut kolanjit, malign biliyer

obstrüksiyonun drenajı, cerrahi sonrası safra komplikasyonları, akut veya kronik pankreatite bağlı komplikasyonların tedavisi, primer sklerozan kolanjit ile ilişkili ekstrahepatik biliyer darlıkların yönetimi) tedavisinde kullanılır. Bu prosedür uzmanlık eğitimi ve deneyim gerektiren karmaşık bir işlemdir ve diğer endoskopik işlemlere (örn. üst endoskopi, kolonoskopi) göre daha yüksek oranda ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir. ERKP invaziv prosedür olduğundan dolayı birkaç komplikasyon riskini de yanında getirmektedir. Bunlardan sedasyonun kendisinden ve ERKP işleminden kaynaklı komplikasyonlar sayılabilir.

Perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK), karaciğer parankiminden intrahepatik safra kanalına yerleştirilen bir iğne kullanılarak safra ağacına perkütanöz olarak erişilen ve opak verilerek görüntüleme elde edilen floroskopik invazif bir prosedürdür. PTK yaygın olarak safra kanalının dilate olduğu ve ERKP'nin kanüle edemediği veya safra anatomisini yeterince gösteremediği durumlarda kullanılır. PTK ampullar lezyonları, duodenal tümör büyümesini veya pankreas kanalı tutulumunu doğrudan görüntülemeyebilir.

İntraduktal ultrasonografi (İDUS), standart endoskopik ultrasondan daha yüksek çözünürlüklü görüntüler üretir (45). Ultrason dönüştürücünün kanal duvarına yakın olması, yüksek frekanslı, yüksek çözünürlüklü ses dalgalarının kullanılmasına olanak tanır. Pankreas ve safra kanalları boru şeklinde bir anatomiye sahiptir, sıvıyla doludur ve kalibre olarak İDUS kateterinden yalnızca biraz daha büyüktür. Ayrıca İDUS kateteri, standart EUS görüntülemeye göre daha yüksek frekanslarda (12 ila 20 MHz) çalışır (46). Yüksek frekansların kullanımı, yüksek çözünürlüklü görüntüler ve duktal ve periduktal dokuların ayrıntılı incelenmesini sağlar. Ancak sınırlı penetrasyon derinliği çevre dokuların ve daha uzak bölgelerin detaylı incelenmesini engellemektedir. İDUS işlemi ile ilgili komplikasyonlar nadirdir, bunlardan en önemlisi pankreatit sayılabilir (47, 48).

Nükleer Görüntüleme Yöntemleri erişkinlerde sarılığın değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Ancak, safra yolları tıkanıklığının çok erken evrelerinde, safra kanallarının genişlemesi gözlemlenmeyebilir ve bu yönden nükleer görüntüleme avantajlı olabilmektedir. Nükleer sintigrafi ayrıca hepatobiliyer cerrahi

veya künt batın travması sonrası görülen nadir safra sızıntısının tanısında da önemli rol oynamaktadır (49).

### 2.5.3. Tümör Belirteçleri

Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9), öncelikle pankreatikobiliyer malignitelerin teşhisinde ve prognozunda kapsamlı olarak değerlendirilen ve yaygın olarak kullanılan bir tümör belirteçidir. CA 19-9 pankreas, safra yolu, mide, kolon ve tükürük bezleri gibi sindirim sistemi boyunca bulunan çeşitli hücreler tarafından sentezlenir. Normal seviyeler 0 ila 37 U/mL arasındadır. CA 19-9 düzeyi, pankreas ekzokrin ve nöroendokrin kanserleri, safra kesesi, kolanjiokarsinom, ampullar kanserler, hepatoselüler kanser ve daha az sıklıkla mide, over, kolorektal kanserlerde ve nadiren de akciğer, meme ve endometrium kanseri gibi malign hastalıklarda, siroz, kolelitiazis ve akut kolanjit gibi benign hastalıklarda yükselebilmektedir. Bu durum da benign ve malign kolestaz arasındaki ayırımı zorlaştırır (50).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), hücre adezyonunda yer alan, birbiriyle oldukça ilişkili bir dizi glikoproteini tanımlar (51). CEA normalde fetal gelişim sırasında gastrointestinal dokuda üretilir, ancak üretim doğumdan önce durur. Sonuç olarak CEA, sağlıklı yetişkinlerin kanında genellikle çok düşük seviyelerde bulunmaktadır (yaklaşık 2-4 ng/mL) (52). CEA seviyeleri kolanjiokarsinomda yükselebilir. Tek başına serum CEA, kolanjiyokarsinomu teşhis etmek için ne yeterince duyarlı ne de spesifiktir. Kolanjiyokarsinom dışındaki birçok durum serum CEA düzeylerini artırabilir. Çeşitli gastrointestinal sistem primer kanserleri ve meme kanserine ek olarak, yüksek CEA'nın kanserle ilişkili olmayan nedenleri arasında gastrit, peptik ülser hastalığı, divertikülit, karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet ve herhangi bir akut veya kronik inflamatuvar durumlar yer almaktadır.

### 2.5.4. Doku Biyopsisi

Malign biliyer obstrüksiyonun kesin tanısını koymak için doku örnekleme şarttır. Büyük intrahepatik ve ekstrahepatik kitleler için BT ve EUS eşliğinde



biyopsiler yapılabilir. Safra yolları kanserlerinde ve metastastaz yapan lezyonlarda ERKP ve PTK yöntemleri ile forseps, kor biyopsi ve fırça sitolojilerinin duyarlılığı yüksektir.

## **2.6. Malign Biliyer Darlıkların Yönetimi**

Kolanjiyokarsinom, pankreas adenokarsinomu veya diğer tümörlerden kaynaklanan metastazlara bağlı olarak gelişen malign biliyer darlıklar, kilo kaybı ve diğer semptomlar sebebiyle hastalarda ameliyat riskini artıran yaygın bir sorundur. Rezeksiyondan önce hastaların tedavi edilip edilmeme kararı kanserin evresinden ziyade kanser tipine de bağlıdır. Lenfoma gibi kanser tiplerinde lenfomatöz infiltrasyonun veya lenf düğümü büyümesi ile oluşacak malign biliyer darlıklar primer olarak medikal yöntemlerle tedavi edilebilir (53). Enfeksiyon komplikasyonları riski nedeniyle ameliyat öncesi safra drenajı genellikle önerilmez, ancak bazı durumlarda faydalı olabilir. Neoadjuvan tedavi alan malign biliyer darlıklı hastalar, cerrahi tedavi girişimine kadar uzun bir süre boyunca dekompresyona ihtiyaç duymaktadırlar. İnoperabl hastalarda ise hiperbilirubinemi semptomlarını hafifletmek amacıyla palyatif drenaj yapılır. Bu yüzden seçilmiş hastalar dahil edilmekle beraber malign biliyer darlığı olan hastalara preoperatif ve palyatif drenaj uygulanmaktadır. PTBD ve EBD yöntemleri cerrahi yöntemlerden daha az invaziv olmaları nedeniyle tercih edilir.

### **2.6.1. Malign Biliyer Darlıklarda Preoperatif Drenaj Yöntemleri**

Malign biliyer darlığa bağlı gelişen sarılığa doğru yaklaşım uzun süredir tartışılmaktadır. Hastalığın patolojisine ilişkin araştırmalar zamanla ilerlemesine rağmen hala tam olarak anlaşılamamıştır. Tıkanma sarılığı karaciğeri, böbrekleri, mide mukozasını, pıhtılaşmayı, immün sistemini ve diğer sistemleri etkilediğinden, safra drenajı Japonya'da sarılıklı hastalar için rutin bir ameliyat öncesi tedavi yöntemi olmuştur. Ancak Avrupa ülkelerinde yürütülen retrospektif kontrollü çalışmalar (RKÇ), ameliyat öncesi safra drenajının etkinliği hakkında soruları gündeme getirmiştir. Bu çalışmaların sonuçları, ameliyat öncesi safra drenajı yapılan ve yapılmayan hastalar arasında ameliyat sonrası morbidite ve mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (54). Bu RKÇ'ler, PTBD ile ilgili potansiyel risk

göz önüne alındığında, ameliyat öncesi safra drenajının hiçbir avantajı olmadığı ve gereksiz olduğu sonucuna varmıştır (55-57). Bu RKÇ'ler çoğunlukla sarılıklı karaciğer için hepatektomi gibi majör operasyonlardan başka çoğunlukla bypass ameliyatlarını ve palyatif küçük rezeksiyonları içeriyordu. Ayrıca PTBD'ye bağlı komplikasyonların görülme sıklığı son derece yüksekti. Bununla birlikte, sarılıklı hastalarda genişletilmiş hepatektomi sonrası mortalite hala yüksektir, %10'a yakındır ve ölüm nedeni çoğunlukla karaciğer yetmezliğidir (58). Bu gözlemler, RKÇ'lere dayalı açık kanıt olmamasına rağmen, genişletilmiş hepatektomiden önce ameliyat öncesi safra drenajının önerilmesi gerektiğini göstermektedir.

Üç farklı biliyer drenaj yöntemi vardır: PTBD, endoskopik drenaj (endoskopik nazobiliyer drenaj [ENBD] veya endoskopik retrograd biliyer drenaj [ERBD]) ve cerrahi drenaj. Literatürde preoperatif safra drenajı için en uygun yöntem olarak PTBD, EBD ve ERKP'yi karşılaştıran hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Preoperatif safra drenajı vaka bazında ve klinik durum değerlendirilerek işlemin fayda sağlayacağı düşünülen hastalarda yapılması daha uygun gibi gözükmektedir.

### **2.6.2. Malign Biliyer Darlıklarda Palyatif Drenaj Yöntemleri**

İnoperabl malign darlığı olan hastalarda palyasyon amacıyla EBD, PTBD gibi drenaj yöntemleri kullanılmaktadır.

Darlık boyunca ERKP kılavuzluğunda stent yerleştirilmesi, malign distal biliyer obstrüksiyonun (MDBO) standart palyatif tedavisidir. Ancak ERKP her zaman başarılı olmamakla beraber çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. ERKP, duodenal obstrüksiyon, cerrahi olarak değiştirilmiş anatomi, MDBO ve periampuller tümör infiltrasyonu gibi çeşitli durumlarda başarısız olabilir. ERKP sonrası pankreatit (PEP) %3,5 (aralık, %1,6-15,7) oranında görülme sıklığıyla ERKP'de önemli bir komplikasyondur ve ağır vakalarda ölüme neden olabilir (59). Bu komplikasyonu önlemek amacıyla seçilmiş hastalara profilaktik pankreatik drenaj prosedürü yapılmaktadır. Bundan başka hastalarda stente bağlı birtakım komplikasyonlar

gelişebilir. En sık görülen stent ilişkili komplikasyonlar daha yüksek oranlarda ortaya çıkan stent tıkanıklığı ve migrasyondur.

Bugüne kadar endoskopik ultrasonografi eşliğinde safra drenajının (EUS-BD) başarısız ERKP vakalarında kullanımını sınırlıydı. Yeni bir meta-analiz, alternatif bir prosedür olarak PTBD kıyasla EUS-BD ile daha iyi klinik başarı, daha az yan etki ve daha düşük yeniden müdahale oranları gösterdi (60). Ayrıca EUS-BD'nin ERKP'ye göre birçok avantajı olabilir. EUS-BD duodenal invazyonu olan hastalarda kolaylıkla uygulanabilir ve endoskopistlerin EUS rehberliğinde transmural safra drenajı sırasında majör papillayı manipüle etmemesi nedeniyle işleme bağlı pankreatit önlenabilir. Uzmanlar tarafından gerçekleştirilen EUS-BD, özel cihazların kullanımıyla ERKP'den daha kısa bir prosedür süresi gerektirebilir. Son olarak EUS-BD, kendi kendine genişleyebilen metal stentin darlık boyunca yerleştirilmesine gerek olmadığından, metal stentte tümörün içe doğru büyümesi veya aşırı büyümesini önleyerek daha uzun stent açıklığı ve daha düşük yeniden müdahale oranları gösterebilir (61).

ERKP'nin başarısız olduğu veya yapılamadığı durumlarda, iç ve dış drenaj için bir yol oluşturmak amacıyla geleneksel olarak PTBD kullanılmıştır. Harici drenajların, drenajın boşaltılması ve yıkanmasının yanı sıra rutin drenaj değişimini gerektirme potansiyeline sahip bir sıra dezavantajı vardır (62). Kolanjiokarsinomlarda ameliyat öncesi tedavide ENBD veya PTBD kullanılma eğiliminde olsada, bu tedaviler inoperabl hastalık durumunda daha az pratiktir. Bizmut I veya II tümörleri olan hastalar için ERKP, daha az invaziv olmakla birlikte PTBD'ye benzer performansa sahiptir. Ancak ileri derecede hiler obstrüksiyonu olan (Bizmut III veya IV) hastaların biliyer stentlerle palyasyonu daha zordur. Bizmut III-IV obstrüksiyonu olan 126 hastanın retrospektif bir incelemesi, PTBD ile kendinden genişleyebilen metal stentlere (SEMS) göre daha yüksek başarı oranları gösterdi (%93'e karşı %77), ancak ortalama sağkalım iki grup arasında benzerdi (63). Bu nedenle PTBD, ilerlemiş hiler obstrüksiyonda palyasyon için genellikle endoskopik tedaviye tercih edilir.

Rezeke edilemeyen vakalarda stent tedavisi üzerine yapılan iki RKC, özellikle distal biliyer tıkanıklığı olan hastalarda endoskopik prosedürün perkütan stent ve

bypass operasyonlarından daha üstün olduğu sonucuna varmıştır (64, 65). Multipl biliyer drenajın gerekli olduğu hiler malignitelere endoskopik drenaj sıklıkla zordur ve kolanjit ile yakından ilişkilidir, perkütan drenaj ise etkilidir ve önerilir (66-68).

## 2.7. Malign Obstrüksiyonlarda Kullanılan Stent Tipleri

Malign biliyer tıkanıklık, doğrudan tümör infiltrasyonu, dışarıdan bası, komşu dokuların inflamasyonu, tümörlerden kaynaklanan desmoplastik reaksiyon veya daha yaygın olarak bu faktörlerin bir kombinasyonundan kaynaklanabilir. Biliyer stent yerleştirilmesiyle birlikte endoskopik safra drenajı, rezeke edilemeyen neoplazmların neden olduğu malign safra tıkanıklığı olan hastalarda palyasyon için tercih edilen tedavi yöntemidir. Başarılı endoskopik safra drenajı sağlamak için iki tip stent kullanılabilir: plastik stent (PS) ve SEMS. Bu stent tiplerinin her biri, stentin açıklığı, yeniden müdahale ihtiyacı, stent fonksiyon bozukluğu potansiyeli ve diğer olumsuz olaylar açısından farklı özelliklere sahiptir. Özellikle, distal safra kanalında rezeke edilemeyen malign obstrüksiyonu olan hastalar, vakaların %95 kadarı endoskopik biliyer stentleme ile ameliyata göre daha düşük morbidite ile palyasyona tabi tutulabilir. Belki biliyer stentleme hayatta kalma açısından fayda sağlayabilir (69-72). Endoskopik biliyer stentleme, malign biliyer darlıkları olan hastaların tedavisinde, yalnızca metastatik hastalığın olduğu palyatif bir ortamda değil, aynı zamanda ameliyattan önce neoadjuvan kemoterapinin verilmesine izin verilmesinde de önemli bir rol oynar (73).

SEMS'lerin kapsız ve kaplı olarak 2 çeşidi vardır. Kapsız SEMS'in dezavantajları arasında, bunun çıkarılamaması ve muhtemelen kaplı stentlere göre daha yüksek tümör büyümesi oranları yer almaktadır. Tümör büyümesi, kapsız SEMS tıkanmasının yaygın bir nedeni olmasına rağmen, kaplamanın aşınması veya tehlikeye girmesi durumunda, kaplı stentlerde de tümör büyümesi meydana gelebilir. Kapsız stentlerin avantajı ise proksimal biliyer kanala dahil yerleştirilmeleri ve düşük migrasyon oranlarına sahip olmalarıdır. Tamamen kapalı kendiliğinden genişleyen metal stentlerin (FCSEMS) bir avantajı, bunların potansiyel olarak çıkarılabilir olmasıdır. Kaplı SEMS'in dezavantajları arasında stent migrasyonu ve muhtemelen kolesistit riskinin artması yer alır. Stent migrasyonu riski, stentin tümöre ve

çevresindeki dokuya gömülmesini önleyen kaplamayla bağlantılı olabilir. Metal biliyer stentler 5, 6, 8 ve 10 mm çaplarda mevcuttur (sırasıyla 15, 18, 24 ve 30 Fr). Bazı çalışmalar, daha büyük stentlerle (10 mm) karşılaştırıldığında daha küçük çaplı stentler (örn. 8 mm) için stent tıkanma oranlarında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (74, 75). Ancak bazı çalışmalar, daha küçük stent çapının (6 mm) stent tıkanması riskiyle bağlantılı olduğunu öne sürmektedir (76).

Plastik biliyer stentler genellikle malign biliyer tıkanıklığı olan seçilmiş hastaların (yani prognozu sınırlı olan hastaların) tedavisinde kullanılır. Plastik stentler politetrafloroetilen, poliüretan ve polietilen dahil olmak üzere birçok malzemeden yapılabilir. Stent şekilleri düz, tek helezon ve çift helezon şeklindedir. Mevcut stent çapları 7, 8,5, 10 ve 11,5 Fr'dir ve uzunlukları 5 ila 15 cm arasındadır. Plastik biliyer stentler, rezeke edilemeyen kanserin neden olduğu malign safra yolu tıkanıklığı için SEMS'e alternatif olarak kullanılabilir ve genellikle plastik stentleri sınırlı prognoza sahip olan ve genel sağkalım beklentisi  $\leq 3$  ay olan hastalar için kullanılmaktadır. Plastik stentler kısa süreli drenaj için etkilidir; ancak plastik stentler sıklıkla çamur ve bakteriyel biyofilm tarafından tıkanıldığından stent disfonksiyonu yaygındır. Malign distal biliyer obstrüksiyonu olan 947 hastayı kapsayan 11 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, plastik stent açıklığının ortalama süresi 73 gün olarak görüldü (77). Plastik stentlerle metal stentler karşılaştırıldığında, SEMS'ler daha uzun hasta sağkalımı, daha düşük stent disfonksiyonu, kolanjit riski ve daha az yeniden müdahale ile ilişkili olduğundan, kendiliğinden genişleyebilen metal stentlerin kullanımını plastik stentlere tercih edilir (73).

## **2.8. ERKP ve Stente Bağlı Komplikasyonlar**

ERKP ile ilişkili bazı komplikasyonlar prosedürel sedasyonun etkisinden (örn. hipotansiyon) kaynaklanırken, diğerleri endoskopinin kendisinden kaynaklanmaktadır. En sık karşılaşılan ciddi ERKP sonrası komplikasyonlar pankreatit, kanama, enfeksiyon ve perforasyondur (78).

Biliyer stent yerleştirmenin yaygın komplikasyonları arasında stent tıkanması ve stentin yer değiştirmesi yer alır. Daha az görölen komplikasyonlar arasında kolesistit, kolanjit, perforasyon ve kanama yer almaktadır (79).

Stent tıkanması, malign obstrüksiyon nedeniyle safra stentleri takılan hastalarda sık görölen bir komplikasyondur. Tümörün stentin içine doğru büyümesi, tümörün aşırı büyümesi ve safra çamuru stent tıkanıklığına neden olabilir. Tümörün stent içine büyümesi genellikle kapsız metal stentlerde görölebilir (76). Safra çamuru, metal veya plastik bir stentin lümeni içinde toplanarak stentin tıkanmasına neden olabilir (80).

Stent migrasyonu da tıkanma gibi sık görölen komplikasyonlardandır. Bu komplikasyon gelişen hastalar tipik olarak karın ağrısı, kolestatik düzende yüksek karaciğer enzimleri veya kolanjit ile başvururlar. Bilgisayarlı tomografi taraması veya karın radyografisi ile karın görüntölemesi, biliyer stentin yer değiştirip değiştirmedini belirlemede yardımcı olabilir. Stent migrasyonu genellikle plastik stentlerde görölmektedir. Biliyer sfinkterotomi, SEMS yerleştirilmesinden sonra stent migrasyonu için bir risk faktörü olabilir (81).

## **2.9. Malign Distal Biliyer Darlıklı Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörler**

Distal malign darlığı olan hastalarda erken belirtiler olmadığından hastalık genellikle son evrelerde tespit edilir (82). Cerrahi rezeksiyon, primer kanseri distal biliyer yerleşimli olan hastalarda en büyük tedavi şansını sunar (82). Ancak beş yıllık hayatta kalma oranları %10'un altında kalmaktadır ve prognozu son derece kötüdür (83, 84). Metastatik veya lokal ilerlemiş hastalığı olan hastaların %80'inden fazlası tedavi edilememektedir (85-87). Biliyer stent kullanılarak biliyer sistemin dekompresyonunun bu hastalarda faydalı olduğu kanıtlanmıştır. ERKP ile dekompresyon ve biliyer stentlerin yerleştirilmesi ile drenajın sağlanması böyle hastalarda obstrüktif semptomları hafifletebilir ve yaşam kalitesini artırabilir (88).

Malign distal biliyer darlığı olan hastalarda palyasyon için SEMS ve PS'nin karşılaştırıldığı bir meta-analizde SEMS'in PS'ye kıyasla hayatta kalmayı artırarak fayda sağladığı sonucuna varıldı (77).

Bir çalışmada ilk ERKP müdahalesi sırasında safrada izole edilen çoklu dirençli patojene sahip hastaların bir yıllık sağ kalımı, çoklu ilaç direnc türü bulunamayan hastalara göre önemli ölçüde daha kötü olarak bulundu (89).

Her biri mide ve kolorektal kanserden oluşan 42 vakanın yer aldığı başka bir çalışma, performans durumunun ve peritoneal metastaz yokluğunun daha uzun hayatta kalma ile ilişkili olduğunu buldu (90).

93 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %73'ünde klinik başarı elde edilmiş ve hayatta kalma oranının primer tümöre bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterdiği bulunmuştur (91). Daha sonraki kemoterapi, ortalama sağkalımı 1 aydan 5 aya kadar uzattı; en büyük fayda, kolorektal kanserli 28 vakada gözlemlendi.

Çeşitli kökenlerden metastatik kanserlerde safra drenajı için ERKP stentleme sonrası prognostik faktörler üzerine sadece bir çalışma vardır (92). Kolorektal kanser en sık görülen primer (%25) kanserdi ve yalnızca bir renal hücreli karsinom vakası vardı. Hastaların %91,7'sinde teknik başarı sağlandı ve başarılı vakaların %67'sine daha sonra tedavi uygulandı. Drenaj sonrası performans durumu ve tedavi, genel sağkalımın bağımsız belirleyicileriydi.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler

Çalışmaya Kasım 2017 – Nisan 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Gastroenteroloji Bölümüne ERKP işlemi yapılması için başvuran 18 yaş üstü peripapiller ve uzak organ metastazına bağlı distal malign biliyer darlıklı hastalar dahil edildi. Toplamda 26 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir.

##### **Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:**

- Distal malign darlığa sahip olan hastalar
- Öncesinde biliyer stent öyküsü olmayan hastalar
- 18 yaş üstü hastalar

##### **Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:**

- Hiler biliyer darlığı olan hastalar
- Benign biliyer darlığı olan hastalar
- Obstrüktif sarılığı olmayan metastatik hastalar
- İntrahepatik metastazı olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebeler

#### 3.2. Çalışma Protokolü

Hacettepe Üniversitesi Gastroenteroloji bölümüne sarılık ile safra yolu darlıklarına yönelik drenaj işlemi yapılması için başvuran hastalar incelendi. ERKP işlemi sırasında hastaların biliyer darlık yeri belirlenerek, distal malign darlığı olan toplamda 26 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar peripapiller bölge tümörüne sahip hastalar ve uzak organ metastazına bağlı malign distal biliyer darlığı gelişen hastalar



olmakla 2 gruba ayrıldı. Peripapiller hasta grubunda toplamda 15, metastatik grupta ise 11 hasta vardı.

Hastaların cinsiyetleri, yaşları, primer malignite tanısı ve evresi kayıt edildi. İşlem yapılmadan önce bakılan karaciğer fonksiyon testleri, albümin, total protein, INR, lökosit, trombosit, direkt ve total bilirubin değerleri her hasta için belgelendi. Kısa dönemde her iki grup arasında işlemin başarısını göstermek nedeniyle hastaların işlemden sonra 1. ve 3.-4. haftalardaki total bilirubin, direkt bilirubin düzeyleri kayıt edildi.

İşlem sonrası hastaların klinik seyri takip edilerek işleme ve stente bağlı komplikasyonlar (pankreatit, kanama, kolesistit, kolanjit, perforasyon) her iki grup için belgelendi. Uzun dönemde stent komplikasyonu olarak migrasyon ve tıkanıklık gelişen hastalar için belirtildi.

Her iki grup için stent çapı, tipi ve sayısı kayıt edildi. Stent tipi olarak genellikle kapsız metal ve plastik stent kullanılmıştı.

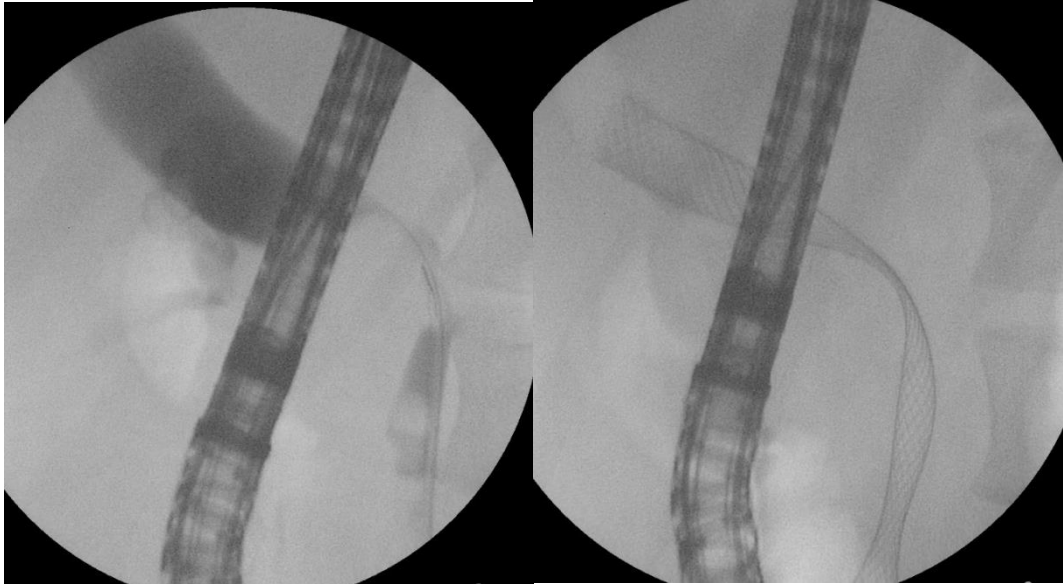
Her iki grupta ERKP sonrası kemoterapi ve radioterapi rejimlerine devam eden hastalar vardı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ERKP ile biliyer drenaj sonrasında takipte/hastanede ölüm, stentleme sonrası stentin açıklık süresi, işlem sonrası çalışmaya kadar sağkalım süresi, takipte re-drenaj ihtiyacının gelişip gelişmemesi gibi klinik seyirle ilgili bilgiler her hasta için belgelendi.

Çalışmamız her iki grup arasında erken dönemde işlem başarısı olarak bilirubin düşüşü, işleme bağlı erken dönem komplikasyonları, uzun dönemde stent ilişkili komplikasyonlar, biliyer drenaj sonrası stentin açıklık süresi, hastaların takipte re-drenaj ihtiyacının olup olmaması, tedavilerine devam edip etmemeleri, sağkalım süresi gibi birden fazla yönden karşılaştırma yapılması için düzenlendi.

### 3.3. ERKP Metodolojisi

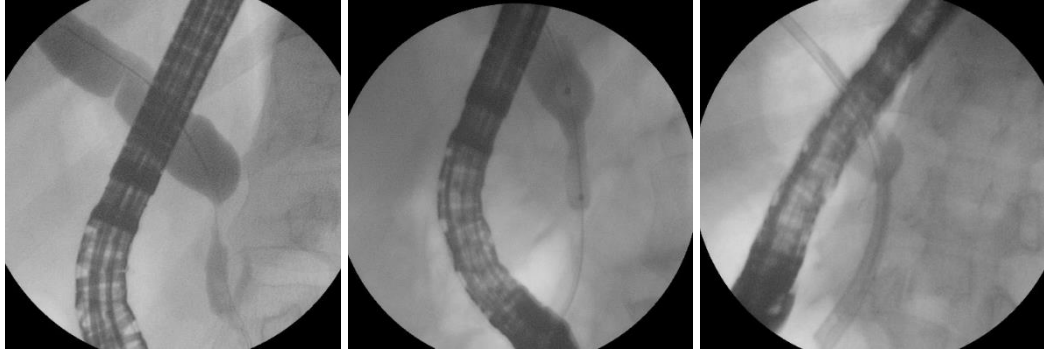
ERKP deneyimli bir endoskopist tarafından standart bir Pentaks terapötik videoduodenoskop (4.2 mm çapında aksesuar kanallı) kullanılarak gerçekleştirildi. Sedasyon için midazolam ve meperidin uygulandı. %10'luk lidokain spreyi ile lokal faringeal anestezi uygulandı. Tüm hastalar sol lateral tarafa yatırılarak pozisyon verildi. Duodenal peristaltizmi önlemek amacıyla intravenöz olarak hiyosin N-butil bromür uygulandı. Görüntüleme için sulandırılmış iyonize olmayan kontrast madde kullanıldı.

ERKP yapılan hastalarda işlem eğer palyasyon amacıyla yapıldıysa SEMS (safra kesesi duran hastalarda kapsız, kolesistektomili hastalarda parsiyel kaplı) takıldı. Preoperatif biliyer drenaj amacıyla yapıldıysa, cerrahın tercihine göre plastik stent (2 adet 10 F) veya üst ucu hilusun en az 2 cm daha uzağında kalacak şekilde SEMS takıldı (Resim 1). Birden fazla plastik stent takılan hastalarda, darlık 8 mm balonla dilate edildikten sonra ikinci stent takılırken birinci stentin içeriye migrasyonu engellemek amacıyla ilk stent double pigtail şeklinde tercih edildi (Resim 2).



**Resim 1.** Meme kanserine bağlı metastatik biliyer darlık ve metal stent uygulaması

Prof. Dr. Erkan Parlak'ın arşivinden alınmıştır.



**Resim 2.** Akciğer kanseri metastazı. Dilatasyon sonrası 2 adet 10 F plastik stent yerleştirilmesi

Prof. Dr. Erkan Parlak'ın arşivinden alınmıştır.

### 3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulundan 24.10.2023 tarihinde onay alınmıştır (Proje No: SBA 23/264).

### 3.5. İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler IBM ® SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk* testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları  $\chi^2$  veya *Fisher* testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise gruplar *Mann Whitney U* testi ile analiz edildi. Sağ kalım hızları *Kaplan-Meier* yöntemi ile hesaplandı. Parametrelerin genel sağkalım ile ilişkisi *log rank* testi kullanılarak incelendi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya distal malign darlığı olan toplam 26 hasta dahil edildi. Uzak organ metastazına bağlı distal malign darlığı olan grupta (grup 1) 11 hasta, peripapiller bölge kanserlerine bağlı darlığı olan grupta (grup 2) 15 hasta vardı. DMBD'lı hastalar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha ileri yaşta idi [Grup 1'de ortalama yaş: 59 (20-80) yıl hesaplanırken, grup 2'de ortalama yaş: 66 (41-83) yıl şeklindeydi]. Grup 1'de 5 (%54,5), grup 2'de 3 (%20) kadın hasta vardı. Her iki grupta ASA puanı 3 olan hasta sayısı daha fazlaydı. Grup 1'de ASA puanı 3 olan hasta sayısı 8 (%72,7), grup 2'de 9 (%60) şeklindeydi. Her iki grubun ASA puanları arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,688$ ). Grup 1'deki hastalar arasında 1 (%9,1) kolon, 2 (%18,2) akciğer, 1 (%9,1) meme, 2 (%18,2) lenfoma, 2 (%18,2) over, 1 (%9,1) prostat, 1 (%9,1) sarkom, 1 (%9,1) multipl myelom kanser metastazlarına bağlı hastalık vardı, grup 2'de 13 (%86,7) hastaya pankreas ve 2 (%13,3) hastaya oddi tümörü tanısı konulmuştu. Grup 2'de 9 (%60) hastada pankreas kanseri metastatikti. Her iki grubun işlem öncesi ortalama ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin ve direkt bilirubin düzeyleri Tablo 4.1'de gösterilmiş olup referans değerinin üzerinde, ortalama albümin, trombosit sayısı ve INR düzeyleri normal referans aralığında olduğu görüldü. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1.** Demografik bulgular

Özellikler, n (%)	Grup 1, n=11	Grup 2, n=15	p değeri	Referans değer	
Yaş*, yıl	59 (20-80)	66 (41-83)	0,087		
Cinsiyet					
<i>Erkek</i>	5 (45,5)	12 (80)	0,103		
<i>Kadın</i>	6 (54,5)	3 (20)			
ASA puanı					
2	2 (18,2)	5 (33,3)	0,688		
3	8 (72,7)	9 (60)			
4	1 (9,1)	1 (6,7)			
Etyoloji	Kolon Akciğer Meme Lenfoma Over Prostat Sarkom MM	1 (9,1) 2 (18,2) 1 (9,1) 2 (18,2) 2 (18,2) 1 (9,1) 1 (9,1) 1 (9,1)	Pankreas Tümörü Oddi tümörü	13 (86,7) 2 (13,3)	-

**Tablo 4.1. (Devamı) Demografik bulgular**

Özellikler, n (%)	Grup 1, n=11	Grup 2, n=15	p değeri	Referans değeri
Laboratuvar*				
ALT, U/l	132 (67-423)	157 (26-1271)	0,878	<35
AST, U/l	138 (38-260)	106 (41-837)	0,959	<35
GGT, U/l	613 (204-1706)	820 (112-1838)	0,610	<38
ALP, U/l	618 (197-1103)	615 (244-1756)	0,760	30-120
Total bilirubin, mg/dl	10,8 (1,4-23,4)	12,4 (3,8-28,4)	0,134	0,3-1,2
Direkt bilirubin, mg/dl	5,9 (0,6-13)	7,6 (2,1-17,1)	0,061	0-0,2
Total protein, mg/dl	6,8 (5,1-7,2)	6 (4,2-18,3)	0,646	6,4-8,3
Albumin, g/l	3,6 (2,7-4,1)	3,4 (1,9-4,2)	0,474	3,5-5,2
Lökosit, x10 <sup>3</sup> /mcl	5,3 (2,2-8,3)	7,3 (3,5-16)	0,061	4,3-10,3
Trombosit, x10 <sup>3</sup> /mcl	183 (48-435)	288 (62-404)	0,259	173-390
INR	1,15 (0,9-1,3)	1,09 (0,9-1,4)	0,540	0,8-1,2
Uzak metastaz	11 (100)	9 (60)	<b>0,024</b>	

\*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. ASA: "American Society of Anesthesiologists"; MM: multipl miyelom; ALT: Alanin aminotransferaz; AST:Aspartat aminotransferaz; ALP:Alkalen fosfat; GGT:Gama glutamil transferaz.

Her iki grupta tüm hastalarda ilk seansta ERKP işleminde başarılı kanülasyon sağlandı. Başarısız kanülasyon hiçbir hastada görülmedi. Papilla grup 1'de 10 (%90,9), grup 2'de 10 (%66,7) hastada normal, sadece grup 1'de 1 (%9,1) hastada ve grup 2'de 3 (%20) hastada tümöral yapıdaydı. Grup 2'de 1 (%6,7) hastada peripapiller divertikül vardı. İşleme bağlı pankreatiti önlemek nedeniyle grup 1'de 1 (%9,1), grup 2'de 1 (%6,7) hastaya profilaktik pankreatik stent takılmıştı. Endoskopik sfinkterotomi grup 1'de 9 (%81,8), grup 2'de 15 (%100) hastaya, biliyer ve papilla dilatasyonu sadece grup 1'de 1 (%9,1) hastaya yapılmıştı. Kurtacı kese drenajı grup 1'de 1 (%9,1), grup 2'de 1 (%6,7) hastaya uygulanmıştı. Hiçbir hastada işleme bağlı komplikasyon gelişmedi. Biliyer drenaj yöntemi olarak grup 1'de 4 (%36,4) hastaya plastik, 7 (%63,6) hastaya metal stent takılmışken, grup 2'de 9 (%60) hastaya plastik, 6 (%40) hastaya metal stent ve 1 (%6,7) hastaya da nazobiliyer dren takılmıştı. Metal stent olarak genellikle kapsız metal stent kullanırken sadece grup 1'de 1 (%9,1) hastaya tam kaplı metal stent takılmıştı. Hastalarda kullanılan metal stentlerin çapı 10 mm, plastik stentlerin çapıysa genellikle 10 F'di. Kanülasyon yöntemi ve işleme ilgili bilgiler Tablo 4.2'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** ERKP ile ilgili bilgiler

Özellikler, n (%)	Grup 1, n=11	Grup 2, n=15	p değeri
Peripapiller divertikül	0 (0)	1 (6,7)	-
Papilla yapısı			
<i>Normal</i>	10 (90,9)	10 (66,7)	0,295
<i>Tümöral</i>	1 (9,1)	3 (20)	
<i>Sfinkterektomili</i>	0 (0)	2 (13,3)	
Kanülasyon yöntemi			
<i>Selektif</i>	9 (81,8)	7 (46,7)	0,095
<i>Fistülotomi</i>	1 (9,1)	6 (40)	
<i>Sfinkterotomi</i>	1 (9,1)	0 (0)	
<i>Primer fistülotomi</i>	0 (0)	2 (13,3)	
Kanülasyon başarısı	11 (100)	15 (100)	-
İlk seansta başarı	11 (100)	15 (100)	-
Profiltik pankreatik stent	1 (9,1)	1 (6,7)	-
Endoskopik sfinkterotomi	9 (81,8)	15 (100)	0,169
Biliyer dilatasyon	1 (9,1)	0 (0)	0,423
Papilla dilatasyonu	1 (9,1)	0 (0)	0,423
Drenaj yöntemi			
<i>NBD</i>	0 (0)	1 (6,7)	-
<i>Plastik stent</i>	4 (36,4)	9 (60)	0,234
<i>Metal stent</i>	7 (63,6)	6 (40)	0,234
Kurtarıcı kese drenajı	1 (9,1)	1 (6,7)	-
Komplikasyon	0 (0)	0 (0)	-

NBD: Nazobilyer drenaj

ERKP sonrası 1. haftada ortanca direkt bilirubin değeri grup 1'de 2,1 (0,5-5,3), grup 2'de 3,6 (0,4-16,3) idi ve anlamlıydı ( $p=0,047$ ). İşlem sonrası bazı hastalar kemoterapi ve radoterapi tedavisi almıştı. Grup 1'de 10 (%90,9) hasta, grup 2'de 10 (%66,7) hastaya kemoterapi tedavisi verilmişti. Grup 1'de 2 (%18,2), grup 2'de 4 (%26,7) hastaya radyoterapi uygulanmıştı. Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar çalışmanın yapıldığı tarihe ve ölüme kadar takip edildiğinde, sadece grup 1'de 1 (%9,1) hasta işlem sonrası hastanede öldü.

İşlem sonrası takip süresi (çalışmanın yapıldığı tarihe ve ölüm gerçekleşene kadar) ay olarak grup 1'de ortanca 5 (1,5-60), grup 2'de 9 (0,6-31,5) aydı. Her iki grup takip süresi açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ( $p=0,443$ ). Çalışmanın yapıldığı tarihe kadar sadece grup 1'de 2 (%18,2) hastada ölüm gerçekleşmedi. İzlemede her iki grupta bazı hastalarda stent açıklığı görüldü, bu hastaların stentlerinde hiç tıkanıklık gelişmedi ve bu hastaların re-drenaj ihtiyacı da olmadı. Stentin açık

kalma süresi (çalışmanın yapıldığı tarihe, ölüme, stent tıkanıklığı ve re-drenaj ihtiyacı gelişene kadar) ay olarak grup 1’de ortalama 3 (0,5-31), grup 2’de 5,3 (0,1-17,5) ay şeklindeydi. Her iki grup arasında stent açıklığı yönünden anlamlı fark yoktu ( $p=0,919$ ).

Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada stent migrasyonu gelişmedi. Grup 1’de 2 (%18,2) hastada stent tıkanıklığı oldu, bunlardan sadece metastatik over kanserine bağlı biliyer darlığı olan 1 hastaya metal stent takılmıştı. Erken dönemde kurtarıcı PTBD ihtiyacı sadece grup 2’de 1 (%6,7) hastada gelişti. Takipte tümör progresyonu nedeniyle grup 2’de 1 (%6,7) hastaya duodenal stent takılmıştı. İşlem sonrası takipte grup 1’de 7 (%63,6) hastada, grup 2’de 5 (%33,3) hastada re-drenaj ihtiyacı hiç olmadı. İki grup arasında karşılaştırıldığında re-drenaj açısından anlamlı fark yoktu ( $p=0,119$ ). Grup 1’de 4 (%36,4), grup 2’de 10 (%66,7) hastada re-drenaj ihtiyacı gelişmişti. Her iki grubun işlem sonrası bilirubin düzeyi (Şekil 4.1), drenaj etkinliği ve klinik seyir ile bilgileri Tablo 4.3’de özetlenmiştir.

**Tablo 4.3.** Drenaj etkinliği ve klinik seyir ile ilgili bilgiler

Özellikler, n (%)	Grup 1, n=11	Grup 2, n=15	p değeri
1. hafta bilirubin düzeyi*			
<i>Total bilirubin</i>	4,6 (1,2-9,7)	7,4 (1,2-19,8)	0,077
<i>Direkt bilirubin</i>	2,1 (0,5-5,3)	3,6 (0,4-16,3)	<b>0,047</b>
3-4 hafta bilirubin düzeyi*			
<i>Total bilirubin</i>	1,9 (0,7-4)	3,3 (2,1-5,2)	0,088
<i>Direkt bilirubin</i>	0,7 (0,2-1,8)	1,5 (0,9-2,3)	0,088
Kemoterapi	10 (90,9)	10 (66,7)	0,197
Radyoterapi	2 (18,2)	4 (26,7)	1.000
Hastanede ölüm	1 (9,1)	0 (0)	-
Takip süresi*, ay	5 (1,5-60)	9 (0,6-31,5)	0,443
Takipte ölüm	8 (72,7)	15 (100)	0,118
İzlemde stentin açık kalma süresi*, ay	3 (0,5-31)	5,3 (0,1-17,5)	0,919
Stent tıkanması	2 (18,2)	0 (0)	0,169
Stent migrasyonu	0 (0)	0 (0)	-
Duodenal stent	0 (0)	1 (6,7)	-
Erken dönemde kurtarıcı PTBD ihtiyacı	0 (0)	1 (6,7)	-
İzlemde re-drenaj ihtiyacı			
<i>Yok</i>	7 (63,6)	5 (33,3)	0,259
<i>ERKP</i>	4 (36,4)	9 (60)	
<i>PTBD</i>	0 (0)	1 (6,7)	

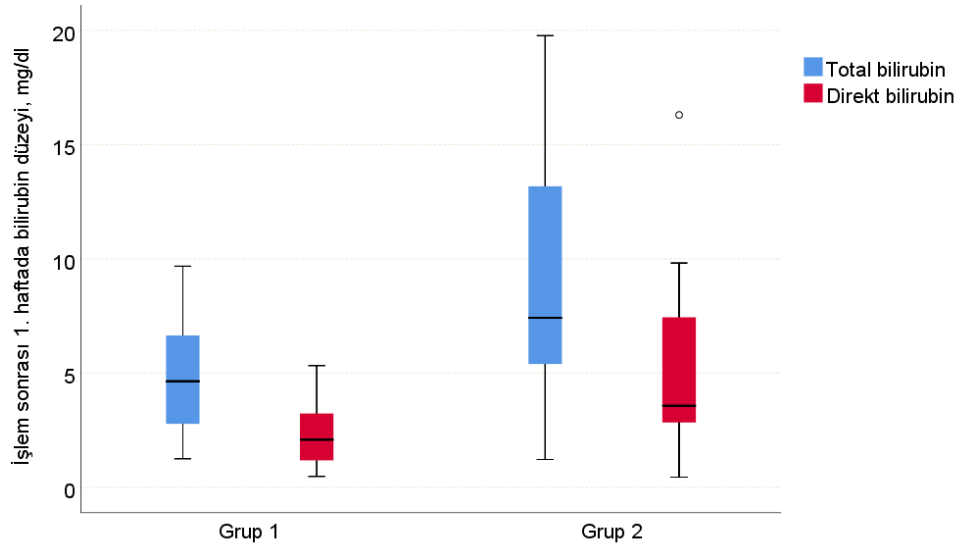
\*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. PTBD: perkütan biliyer drenaj; ERKP: endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi

Grup 1’de işlem sonrası 1. haftada total ve direkt bilirubin değişim yüzdesi sırasıyla %56 ve %63,5 oranlarında görülürken, grup 2’de bu rakamlar sırasıyla %48 ve %51 şeklindeydi. İşlem sonrası 1. ve 3-4. haftalarda total ( $p=0,305$ ) ve direkt bilirubin ( $p=0,217$ ) düşme oranlarında anlamlı fark yoktu. İşlem sonrası bilirubin değişim oranları Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.4.** İşlem sonrası 1. ve 3-4. haftalardaki total ve direkt bilirubin değişim oranları

Parametreler, n (%)	Grup 1, n=11	Grup 2, n=15	p değeri
1. haftada bilirubin değişimi*, %			
<i>Total bilirubin</i>	-56 (-76,6-(-4,3))	-48 (-68-23,7)	0,305
<i>Direkt bilirubin</i>	-63,5 (-86,7-0)	-51 (-79-77)	0,217
3-4. haftada bilirubin değişimi*, %			
<i>Total bilirubin</i>	-81,8 (-90-(-14,4))	-82,4 (-88,6-(-68))	0,776
<i>Direkt bilirubin</i>	-88 (-93-(-41))	-85 (-94-(-79))	1,000

\*Ortanca (minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir.

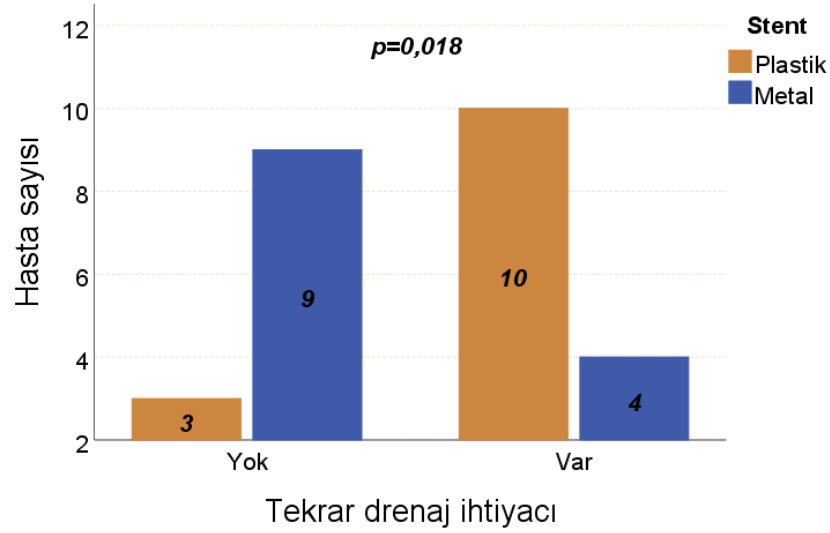


**Şekil 4.1.** Her iki grubun işlem sonrası 1. haftada total ve direkt bilirubin değerleri

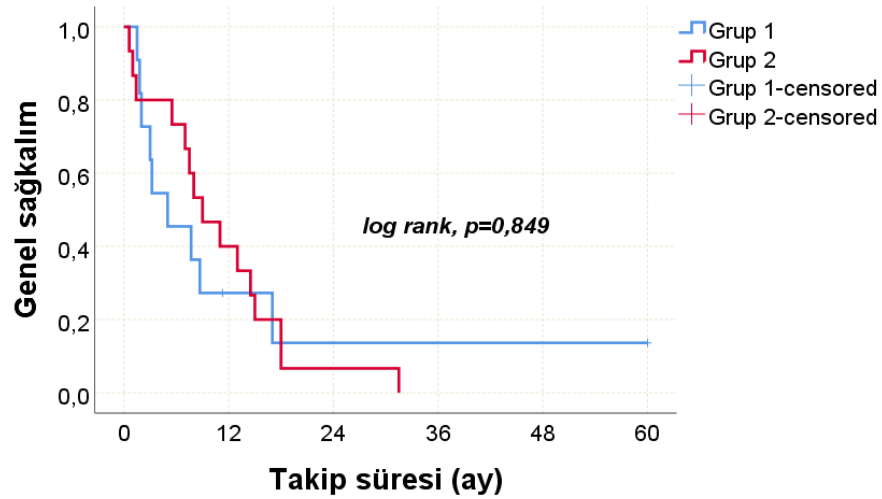
Re-drenaj ihtiyacı gelişmeyen hastalardan grup 1’de 6 (%50), grup 2’de 3 (%25) hastaya metal stent takılmışken, re-drenaj ihtiyacı olmayan hasta grubunda plastik stent takılan hasta sayısı sırasıyla 1(%8,3) ve 2(%16,7) şeklindeydi. Stent açıklığı yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p=0,119$ ). Tüm hastalar üzerinden



değerlendirildiğinde re-drenaj ihtiyacı gelişmeyen hastalarda re-drenaj ihtiyacı gelişenlere göre metal stentlerin daha uzun süre açıklık sağladığı ( $p=0,018$ ) görüldü (Şekil 4.2). Çalışmanın yapıldığı tarihe kadar grup 1'de 9 (%81,8), grup 2'de 15(%100) hasta öldü. Her iki grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,819$ ). Genel sağkalım analizi Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Re-drenaj ihtiyacı gelişen veya gelişmeyen hastalarda metal ve plastik stent oranları



Şekil 4.3. Her iki grubun genel sağkalım analizi

## 5. TARTIŞMA

Duodenal majör papillaya over kanserinin doğrudan metastaz vakası (93), meme kanserinin distal safra kanalına subepitelyal metastazı (94), Vater papillasına (95) ve majör duodenal papillaya metastaz (96) vakaları, Wipple operasyonu planlandığı sırada distal safra kesesinde meme kanseri metastazı saptanan olgu sunumu (97), sarılık nedeniyle hastane yatışından 1 sene sonra ölüm gerçekleşen meme kanserine bağlı distal biliyer darlık olgusu (98) kimi birden fazla meme kanserine bağlı vakalarla beraber literatürde genel olarak uzak organ metastazına bağlı distal biliyer metastatik hastalığa yönelik endoskopik palyasyonla ilgili kısıtlı sayıda yaptığımız çalışmaya benzer raporlar mevcuttur.

Bu çalışmanın sonuçları p-DMBD ve m-DMBD olan hastalarda endoskopik drenaj başarısının, kısa dönem etkinliği ve yan etkilerinin benzer olduğunu göstermiştir. Stent açıklığı ve yeniden drenaj ihtiyacı metal stentlerde daha az olmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde meme kanserinin yaklaşık %6'sı tanı anında metastatiktir ve %20-30 hastada sonunda metastatik hastalık oluşur (99). En yaygın metastaz bölgeleri kemik, akciğer, karaciğer ve beyindir (100, 101), nadir de olsa meme kanser metastazına bağlı distal malign darlık gelişebilmektedir. Masetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pankreastaki metastatik meme kanserinin rezeke edilebilir hastalığında ortalama hayatta kalma süresinin 26 ay olduğu gösterilmiştir (102). Okamoto ve arkadaşları tarafından yapılan ve 11 malign biliyer darlığı olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada yaygın metastatik malign biliyer darlıklı hastalarda hayatta kalma, yalnızca palyatif bakımla ortalama 2 ay olduğu gösterildi (103) ve bunlardan sadece 3 (%27) hastada pankreas metastazına bağlı malign biliyer darlık mevcuttu. Yaptığımız çalışmada inoperabl metastatik meme kanserine bağlı distal darlığı olan bir hasta vardı ve bu hasta işlem sonrası kemoterapi ve radyoterapi almadan 5 ay hayatta kalmıştı.

Akciğer kanseri dünya çapında kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir (104). Tanı anında hastaların yaklaşık %57'sinde metastatik hastalık mevcuttur (105). Akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %3'ünde pankreas metastazı gelişmektedir (106). DeLuzio ve arkadaşları tarafından yapılan ve 32 hastanın dahil edildiği sistematik bir incelemede metastatik akciğer kanseri nedeniyle malign biliyer darlıklı hastalar için küratif amaçlı pankreatik rezeksiyonların, rezekte edilmemiş hastalarla karşılaştırıldığında (29 ay ve 8 ay) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da genel sağkalım yararının artmasıyla ilişkili olduğu görüldü (107) ve bu hastalardan sadece 6 hastaya palyatif prosedür uygulanmıştı. Çalışmamızda metastatik akciğer kanserine bağlı distal biliyer darlığı olan 2 hasta vardı, her iki hasta işlem sonrası kemoterapi tedavisi almıştı ve her iki hastaya malign darlık nedeniyle operasyon yapılmamıştı. Bir hasta 1,5 ay yaşayabildi, diğer hasta çalışmanın yapıldığı tarihe kadar ölüm gerçekleşmeden 11 ay hayatta kalmıştı.

Kolorektal kanser, dünya çapında erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık görülen kanser olup, gelişmiş ülkelerde oranlar daha yüksektir. İnsidansı yaklaşık 1,4 milyon vakadır ve dünya çapında neredeyse yılda 700.000 ölüme neden olmaktadır (108). Bu hastalarda biliyer obstrüksiyona neden olabileceği bildirilen metastaz bölgeleri arasında lenf nodları, pankreas, periton ve ekstrahepatik safra kanalı yer almaktadır (109, 110). Kolorektal kanserin neredeyse benzersiz bir özelliği, akciğer, mesane veya intrahepatik safra kanallarındaki neoplazmları taklit ederek epitel yüzeyleri boyunca yayılma ve intraduktal olarak büyüme yeteneğidir (111). EUS ile alınan biyopsi numunelerinde sitokeratin (CK) 7 negatifliği ve CK20 pozitifliği, genellikle CK pozitif ve CK20 negatif olan primer pankreato-biliyer adenokarsinomdan ayırım yapılmasına yardımcı olur (112). Biliyer obstrüksiyon, yalnızca yaygın hastalığı yansıtması nedeniyle değil aynı zamanda kemoterapinin istenilen dozda uygulanamaması nedeniyle kötü sonuçlarla ilişkilidir. Sperti ve arkadaşları tarafından 24 çalışmanın dahil edilerek sistematik gözden geçirilmesi sonucunda metastaz nedeniyle pankreas rezeksiyonu yapılan 37 kolorektal kanser vakasından 19'unda hastalığın nüksettiğini ve ortalama sağkalımın 21 ay olduğunu ortaya çıkarıldı (113). Yaptığımız çalışmada irrezektibl distal biliyer metastaz

nedeniyle darlık gelişen bir kolon kanseri vakası vardı ve bu hasta tedavi alarak toplam 3,2 ay yaşayabildi.

Yumuşak doku sarkomları, tüm kanserlerin %1'inden azını oluşturan mezenkimal tümörlerdir, ancak %75'in üzerinde alt tip ile son derece heterojendir bir kanser grubudur (114). Metastatik yumuşak doku sarkomları genellikle kemoterapiye dirençlidir ve ortalama hayatta kalma süresi bir yıldan azdır. Yumuşak doku sarkomunun çeşitli tiplerinden pankreatik metastazlara ilişkin 50'den fazla rapor bulunmaktadır, leiomyosarkom en çok rapor edilen alt tiptir (115-118). Distal biliyer malign metastaz oluşturan sarkom vaka sayılarıyla ilgili en büyük vaka serisi, pankreatik metastazlara yönelik mevcut 17 rezeksiyon raporundan yedisini tanımlamaktadır ki, bu çalışmada bir postoperatif ölüm ve 4 vakada sınırsız rezeksiyona rağmen nüks gelişen diğer altı vakanın tamamında ortalama sağkalım 21 ay olarak hesaplandı (119). Bizim çalışmada distal biliyer darlık oluşturacak inoperabl metastatik rabdomiyosarkom tanısı olan bir hasta vardı ve bu hasta drenaj sonrası ölüm gerçekleşene kadar kemoterapi tedavisi alarak 1,8 ay hayatta kaldı.

Lenfomaya bağlı safra tıkanıklığı primer hepato-pankreato-biliyer lenfomadan kaynaklanabileceği gibi lenfomanın doğrudan abdominal lenf nodlarını tutması nedeniyle oluşan basıdan da kaynaklanabilir. Vakalardan çoğu, tüm malign biliyer obstrüksiyonun %1-2'sine neden olan B hücreli non-Hodgkin lenfomaları (NHL) içerir ve diffüz büyük B hücreli lenfomadan orantısız derecede yüksek sayıda yayınlanmış rapor vardır (120, 121). NHL hastalarının neredeyse %1'i başlangıçta malign biliyer obstrüksiyon ile başvurur (122). Lenfomadan kaynaklanan malign biliyer obstrüksiyon genellikle dışsal basıdan kaynaklanır, ancak doğrudan safra kanalı tutulumu olan birkaç vaka rapor edilmiştir (123). Ross ve arkadaşları tarafından hiperbilirubinemi nedeniyle ERKP ve PTBD yapılan 35 lenfoma tanılı hastanın dahil edildiği çalışmada %31 hastada distal biliyer darlık vardı, fakat bu hastaların primer safra yolu tutulumu olan lenfoma yada bu bölgeye metastaz yaptığı belli değildi, ek olarak bu hastalara ilk işlem olarak ERKP veya PTBD yapıldığı da belirtilmemiştir (121). Çalışmamızda lenfoma tanısı olan 2 hasta vardı, her iki hasta drenaj sonrası kemoterapi tedavisi aldı, hastalardan biri ölüme kadar 2 ay yaşayabildi, diğer hasta çalışmaya kadar ölüm olmadan 60 ay hayatta kaldı.

Over kanseri hastalarının yaklaşık %8'inde tanı sırasında metastaz vardır, ancak %22'sinde tanıdan sonra ortalama 44 ay sonra sonuçta metastaz gelişmektedir (124). Literatürde bildirilen 17 pankreas metastazı vakası vardır (125). BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları hem yumurtalık hem de pankreas kanseri için ortak risk faktörleri olduğundan, çift kanser olasılığını dışlamak için pankreas lezyonları EUS ile biyopsi yapılarak değerlendirilmelidir (126). Malign biliyer obstrüksiyon genellikle metastatik lenf düğümlerinden kaynaklanırken, majör papillaya metastaz nedeniyle tıkanma sarılığı vakaları da rapor edilmiştir (93, 127, 128). Literatürde over kanseri metastazı nedeniyle biliyer darlığa yönelik palyasyon amaçlı yapılan kapsamlı çalışma yoktur. Yapılan çalışmamızda distal darlık oluşturacak 2 over kanser metastazlı hasta vardı. Her iki hasta kemoterapi alarak ölüme kadar sırasıyla 7,7 ve 8,7 ay yaşayabildi.

Prostat kanserinin pankreasa metastaz yaptığına dair ondan fazla rapor olmamasına rağmen, bir otopsi çalışmasında vakaların %1,4'ünde pankreas metastazı bulunmuştur (129-132). Çalışmamızda prostat kanserine bağlı distal biliyer darlık nedeniyle drenaj yapılan 1 hastaya metal stent takılmıştı. Bu hasta drenaj sonrası kemoterapi alarak ölüme kadar 17 ay yaşadı.

ERKP sonrasında hastaların hiçbirinde işleme bağlı kolanjit ve stente bağlı migrasyon gibi komplikasyonlar gelişmedi. Plastik stent takılan bir hasta ve metal stent takılmış diğer hastada tıkanıklık nedeniyle uzun dönemde re-drenaj ihtiyacı olmuştu. Bu hastalarda sırasıyla multiple myelom ve over kanseri tanısı mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen bazı hastalarda distal darlık etyolojisi belli olmadığından ilk işlem zamanı plastik stent metal stentin yerine tercih edilmişti. Takipte bu hastalarda distal darlığı oluşturacak kanser etyolojisi belirlendikten sonra metal stent takılması için tekrar drenaj işlemi yapılmıştı.

Malign distal safra kanalı tıkanıklığı olan hastalarda kendiliğinden genişleyen metal stentler, plastik stentlerden daha uzun bir açıklık ve yeterli palyasyon sağladığı birkaç çalışmada gösterilmiştir (85, 133). Bizim çalışmamızda metal stent takılan hastalarla kıyaslandığında her iki hasta grubunda re-drenaj ihtiyacının plastik stent takılan hasta grubuna göre daha az olduğunu gösterdi. Bu da aslında metal stent çapı fazla olduğu için beklenen bir durumdur.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı yönleri vardı. Bunlardan en önemlisi hasta sayılarının az olması ve çalışma verilerinin retrospektif olarak toplanmasıydı. Retrospektif yapılan analizden dolayı bakılan laboratuvar verileri arasından bazı hastalarda işlem sonrası 3-4. haftalarındaki bilirubin düzeyi tespit edilmemişti. Bu işlem sonrası iki grup arasında bilirubin değişim yüzdesinde istatistiksel olarak doğru sonuç çıkmasını kısıtlayan faktörlerdendi.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada her iki grup arasında sağ kalım açısından anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Metal stent takılan hastalarda plastik stent takılan hastalara göre re-drenaj ihtiyacının istatistiksel olarak daha düşük olduğunu gözlemledik. Malign biliyer darlık nedeniyle endoskopik palyasyon planlanan hastalara metal stent takılmasını öneriyoruz. Uzak organ metastazları nedeniyle distal malign biliyer darlığı gelişen hastalara yapılan endoskopik palyasyon vakalarının sayıları literatürde sınırlı olduğundan bu çalışmaların ileri dönemlerde yapılmasına ihtiyaç vardır. Metastaza bağlı malign distal biliyer darlık gelişen hastalarda sağkalımı etkilenen faktörler için ek çalışmalar yapılmasına gerek duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Okamoto T. Malignant biliary obstruction due to metastatic non-hepato-pancreato-biliary cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2022;28(10):985.
2. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatric research*. 2016;79(3):378-86.
3. Frank BB. Clinical evaluation of jaundice: a guideline of the patient care committee of the American Gastroenterological Association. *Jama*. 1989;262(21):3031-4.
4. Kathpalia P, Ahn J. Assessment of jaundice in the hospitalized patient. *Clinics in liver disease*. 2015;19(1):155-70.
5. Berk PD, Howe RB, Bloomer JR, Berlin NI. Studies of bilirubin kinetics in normal adults. *The Journal of clinical investigation*. 1969;48(11):2176-90.
6. London IM, West R, Shemin D, Rittenberg D. On the origin of bile pigment in normal man. *Journal of Biological Chemistry*. 1950;184(1):351-8.
7. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1968;61(2):748-55.
8. Burchell B. Purification of UDP-glucuronyltransferase from untreated rat liver. *FEBS letters*. 1977;78(1):101-4.
9. Gorski JP, Kasper CB. Purification and properties of microsomal UDP-glucuronosyltransferase from rat liver. *Journal of Biological Chemistry*. 1977;252(4):1336-43.
10. Schmid R. Direct-reacting bilirubin, bilirubin glucuronide, in serum, bile, and urine. *Science*. 1956;124(3211):76-7.



11. Schmid R. The identification of “direct-reacting” bilirubin as bilirubin glucuronide. *Journal of Biological Chemistry*. 1957;229(2):881-8.
12. Cherrington NJ, Hartley DP, Li N, Johnson DR, Klaassen CD. Organ distribution of multidrug resistance proteins 1, 2, and 3 (Mrp1, 2, and 3) mRNA and hepatic induction of Mrp3 by constitutive androstane receptor activators in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;300(1):97-104.
13. Bourke E, Milne M, Stokes G. Mechanisms of renal excretion of urobilinogen. *British Medical Journal*. 1965;2(5477):1510.
14. Kenwright S, Levi A. Sites of competition in the selective hepatic uptake of rifamycin-SV, flavaspidic acid, bilirubin, and bromsulphthalein. *Gut*. 1974;15(3):220-6.
15. Schaffner F, Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology*. 1963;44(3):239-42.
16. Feng Y, Zhang S, Guo T, Zheng W, Wu D, Wu X, et al. Validity and safety of corticosteroids alone without biliary stenting for obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis. *Pancreatology: Official Journal of the International Association of Pancreatology (IAP)[et al]*. 2020;20(8):1793-5.
17. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Annals of surgery*. 1992;215(1):31.
18. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Archiv*. 2004;444:527-35.
19. Ito T, Takada R, Omoto S, Tsuda M, Masuda D, Kato H, et al. Analysis of prognostic factors in pancreatic metastases: a multicenter retrospective analysis. *Pancreas*. 2018;47(8):1033-9.

20. Nakamura E, Shimizu M, Itoh T, Manabe T. Secondary tumors of the pancreas: clinicopathological study of 103 autopsy cases of Japanese patients. *Pathology international*. 2001;51(9):686-90.
21. Akiyama H, Sato T, Toyoda S, Yamada H. An extrahepatic bile duct metastasis from a gallbladder cancer mimicking Mirizzi's syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(2):508-10.
22. Kawakatsu S, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Fukami Y, Onoe S. Intrapancreatic bile duct metastasis from colon cancer after resection of liver metastasis with intrabiliary growth: a case report. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13(1):1-7.
23. Nakagawa Y, Maeda A, Seita K, Kaneoka Y. Lower bile duct metastasis from rectal cancer after surgery for liver metastasis and intrahepatic bile duct metastasis: a case report. *BMC surgery*. 2020;20(1):1-7.
24. Rana SS, Kapoor R, Gupta P, Gupta R. Extrahepatic biliary obstruction due to bile duct metastasis from primary esophageal squamous cell carcinoma: a rare cause of jaundice. *Annals of Gastroenterology*. 2019:528-.
25. Satake M, Furutani T, Ozawa H, Konishi T, Yasunaga M. A case of extrahepatic bile duct metastasis from gastric cancer. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi= The Japanese Journal of Gastro-enterology*. 2013;110(3):412-8.
26. Shijo M, Fukase K, Ohtsuka H, Ariake K, Masuda K, Ishida M, et al. Metastasis of ovarian cancer to the bile duct: a case report. *Surgical Case Reports*. 2019;5:1-6.
27. Tang J, Zhao G-X, Deng S-S, Xu M. Rare common bile duct metastasis of breast cancer: A case report and literature review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021;13(2):147.
28. Verbanck JJ, Rutgeerts LJ, Van Aelst FJ, Tytgat JH, Decoster JM, Noyez DN, et al. Primary malignant melanoma of the gallbladder, metastatic to the common bile duct. *Gastroenterology*. 1986;91(1):214-8.

29. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Nagino M, Kondo S, et al. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2008;15:31-40.
30. Modolell I, Guarner L, Malagelada J. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Annals of oncology*. 1999;10:S82-S4.
31. Porta M, Fabregat X, Malats N, Guarner L, Carrato A, De Miguel A, et al. Exocrine pancreatic cancer: symptoms at presentation and their relation to tumour site and stage. *Clinical and Translational Oncology*. 2005;7:189-97.
32. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *The lancet oncology*. 2003;4(3):167-76.
33. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. 1995;75(S1):171-90.
34. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(9):512-22.
35. Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Archives of surgery*. 1993;128(8):871-8.
36. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J, Abrams RA, Piantadosi S, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Annals of surgery*. 1996;224(4):463.
37. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the US: intrahepatic disease on the rise. *The oncologist*. 2016;21(5):594-9.
38. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surgical Oncology Clinics*. 2014;23(2):231-46.

39. van Dijkum EJ, de Wit LT, Gouma DJ, Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. *The New England journal of medicine*. 1997;337(19):1391.
40. Fritscher-Ravens A, Broering D, Knoefel W, Rogiers X, Swain P, Thonke F, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *LWW*; 2004. p. 45-51.
41. Abu-Hamda EM, Baron TH, editors. Endoscopic management of cholangiocarcinoma. *Seminars in liver disease*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ....
42. Stillman AE. Jaundice. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* 3rd edition. 1990.
43. Walker HK, Hall WD, Hurst JW. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 1990.
44. Irie H, Honda H, Shinozaki K, Yoshimitsu K, Aibe H, Nishie A, et al. MR imaging of ampullary carcinomas. *Journal of computer assisted tomography*. 2002;26(5):711-7.
45. Sun B, Hu B. The role of intraductal ultrasonography in pancreatobiliary diseases. *Endoscopic Ultrasound*. 2016;5(5):291.
46. Zhou S, Buxbaum J. Advanced Imaging of the Biliary System and Pancreas. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022;67(5):1599-612.
47. Menzel J, Domschke W. Intraductal ultrasonography (IDUS) of the pancreatobiliary duct system: personal experience and review of literature. *European journal of ultrasound*. 1999;10(2-3):105-15.
48. Tamada K, Nagai H, Yasuda Y, Tomiyama T, Ohashi A, Wada S, et al. Transpapillary intraductal US prior to biliary drainage in the assessment of longitudinal spread of extrahepatic bile duct carcinoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001;53(3):300-7.

49. Thomas S, Jahangir K, editors. Noninvasive imaging of the biliary system relevant to percutaneous interventions. *Seminars in Interventional Radiology*; 2016: Thieme Medical Publishers.
50. Tsen A, Barbara M, Rosenkranz L. Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology. *Pancreatology*. 2018;18(8):862-7.
51. Zhang Y, Zang M, Li J, Ji J, Zhang J, Liu X, et al. CEACAM6 promotes tumor migration, invasion, and metastasis in gastric cancer. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2014;46(4):283-90.
52. Gan N, Jia L, Zheng L. A sandwich electrochemical immunosensor using magnetic DNA nanoprobes for carcinoembryonic antigen. *International Journal of Molecular Sciences*. 2011;12(11):7410-23.
53. Di Sena V, Thuler FPBM, Macedo EP, Paulo GAd, Della Libera E, Ferrari AP. Obstructive jaundice secondary to bile duct involvement with Hodgkin's disease: a case report. *Sao Paulo Medical Journal*. 2005;123:30-2.
54. Nagino M, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Kondo S, et al. Preoperative biliary drainage for biliary tract and ampullary carcinomas. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2008;15:25-30.
55. Hatfield A, Terblanche J, Fataar S, Kernoff L, Tobias R, Girdwood A, et al. Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice: a prospective controlled clinical trial. *The Lancet*. 1982;320(8304):896-9.
56. McPherson G, Benjamin I, Hodgson H, Bowley N, Allison D, Blumgart L. Pre-operative percutaneous transhepatic biliary drainage: the results of a controlled trial. *Journal of British Surgery*. 1984;71(5):371-5.
57. Pitt HA, Gomes AS, Lois JF, Mann LL, Deutsch LS, Longmire Jr WP. Does preoperative percutaneous biliary drainage reduce operative risk or increase hospital cost? *Annals of surgery*. 1985;201(5):545.

58. Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, Hayakawa N, et al. Complications of hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *World journal of surgery*. 2001;25:1277-83.
59. Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, Ben-Menachem T, et al. Complications of ERCP. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;75(3):467-73.
60. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017;85(5):904-14.
61. Paik WH, Lee TH, Park DH, Choi J-H, Kim S-O, Jang S, et al. EUS-guided biliary drainage versus ERCP for the primary palliation of malignant biliary obstruction: a multicenter randomized clinical trial. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2018;113(7):987-97.
62. Robson P, Heffernan N, Gonen M, Thornton R, Brody L, Holmes R, et al. Prospective study of outcomes after percutaneous biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Annals of surgical oncology*. 2010;17:2303-11.
63. Paik WH, Park YS, Hwang J-H, Lee SH, Yoon CJ, Kang S-G, et al. Palliative treatment with self-expandable metallic stents in patients with advanced type III or IV hilar cholangiocarcinoma: a percutaneous versus endoscopic approach. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;69(1):55-62.
64. Smith A, Dowsett J, Russell R, Hatfield A, Cotton P. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *The Lancet*. 1994;344(8938):1655-60.
65. Speer A, Christopher R, Russell G, Hatfield AW, Macrae K, Cotton P, et al. Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. *The Lancet*. 1987;330(8550):57-62.
66. Hochwald SN, Burke EC, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Association of preoperative biliary stenting with increased postoperative infectious

- complications in proximal cholangiocarcinoma. *Archives of Surgery*. 1999;134(3):261-6.
67. Nagino M, Hayakawa N, Nimura Y, Dohke M, Kitagawa S. Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction of the hepatic confluence. *Hepato-gastroenterology*. 1992;39(4):296-300.
  68. Nimura Y. Technique of inserting multiple biliary drains and management. *Hepatogastroenterology*. 1995;42:323-31.
  69. Isayama H, Nakai Y, Kawakubo K, Kogure H, Hamada T, Togawa O, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for distal malignant biliary stricture. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2012;22(3):479-90.
  70. Kahaleh M, Tokar J, Conaway MR, Brock A, Le T, Adams RB, et al. Efficacy and complications of covered Wallstents in malignant distal biliary obstruction. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005;61(4):528-33.
  71. Lee JH. Self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*. 2011;21(3):463-80.
  72. Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: A meta-analysis. *Liver Transplantation*. 2000;6(3):302-8.
  73. Dumonceau J-M, Tringali A, Papanikolaou IS, Blero D, Mangiavillano B, Schmidt A, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline—Updated October 2017. *Endoscopy*. 2018;50(09):910-30.
  74. Kawashima H, Hashimoto S, Ohno E, Ishikawa T, Morishima T, Matsubara H, et al. Comparison of 8- and 10-mm diameter fully covered self-expandable metal stents: A multicenter prospective study in patients with distal malignant biliary obstruction. *Digestive Endoscopy*. 2019;31(4):439-47.

75. Shamah S, Chapman C, Haider H, Liao C, Waxman I, Siddiqui U. Partially covered versus uncovered self-expandable metal stents: coating nor diameter affect clinical outcomes. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019;64:2631-7.
76. Loew BJ, Howell DA, Sanders MK, Desilets DJ, Kortan PP, May GR, et al. Comparative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009;70(3):445-53.
77. Moole H, Jaeger A, Cashman M, Volmar FH, Dhillon S, Bechtold ML, et al. Are self-expandable metal stents superior to plastic stents in palliating malignant distal biliary strictures? A meta-analysis and systematic review. *medical journal armed forces india*. 2017;73(1):42-8.
78. Kienbauer M, Duller C, Gschwantler M, Püspök A, Schöfl R, Kapral C. Austrian benchmarking project for ERCP: a 10-year report. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2018;56(10):1227-36.
79. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R, Sejpal DV, Trindade AJ. Comparison of adverse events for endoscopic vs percutaneous biliary drainage in the treatment of malignant biliary tract obstruction in an inpatient national cohort. *JAMA oncology*. 2016;2(1):112-7.
80. Siddiqui A, Shahid H, Sarkar A, Cox K, Kowalski TE, Loren DE, et al. Stage of hilar cholangiocarcinoma predicts recurrence of biliary obstruction in patients with metal stents. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(9):1169-73.
81. Artifon EL, Sakai P, Ishioka S, Marques SB, Lino AS, Cunha JE, et al. Endoscopic sphincterotomy before deployment of covered metal stent is associated with greater complication rate: a prospective randomized control trial. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(7):815-9.
82. Elwir S, Sharzehi K, Veith J, Moyer MT, Dye C, McGarrity T, et al. Biliary stenting in patients with malignant biliary obstruction: comparison of double



- layer, plastic and metal stents. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58:2088-92.
83. Liberato MJA, Canena JMT. Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients. *BMC gastroenterology*. 2012;12(1):1-12.
  84. Raju RP, Jaganmohan SR, Ross WA, Davila ML, Javle M, Raju GS, et al. Optimum palliation of inoperable hilar cholangiocarcinoma: comparative assessment of the efficacy of plastic and self-expanding metal stents. *Digestive diseases and sciences*. 2011;56:1557-64.
  85. Davids PH, Groen AK, Rauws E, Tytgat GN, Huibregtse K. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *The Lancet*. 1992;340(8834-8835):1488-92.
  86. Katsinelos P, Paikos D, Kountouras J, Chatzimavroudis G, Paroutoglou G, Moschos I, et al. Tannenbaum and metal stents in the palliative treatment of malignant distal bile duct obstruction: a comparative study of patency and cost effectiveness. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2006;20:1587-93.
  87. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(7):986-95.
  88. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointestinal endoscopy*. 2002;56(6):835-41.
  89. Haag G-M, Herrmann T, Jaeger D, Stremmel W, Schemmer P, Sauer P, et al. Outcomes and risk factors for cancer patients undergoing endoscopic intervention of malignant biliary obstruction. *BMC gastroenterology*. 2015;15:1-7.

90. Ferraz Gonçalves JA, Rosendo E, Sousa L, Lopes AR, Leão I, Queirós R, et al. Complications of biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction. *Journal of Gastrointestinal Cancer*. 2021;52:1067-72.
91. Vandenaabeele LA, Dhondt E, Geboes KP, Defreyne L. Percutaneous stenting in malignant biliary obstruction caused by metastatic disease: clinical outcome and prediction of survival according to tumor type and further therapeutic options. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 2017;80(2):249-55.
92. Yuan P, Zhang L, Li S, Li X, Wu Q. Clinical results after biliary drainage by endoscopic retrograde cholangiopancreatography for analysis of metastatic cancer survival and prognostic factors. *Surgical Endoscopy*. 2021;35:6220-6.
93. Takasaki Y, Irisawa A, Shibukawa G, Sato A, Abe Y, Yamabe A, et al. A case of obstructive jaundice caused by metastasis of ovarian cancer to the duodenal major papilla. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2018;11:1179547618791571.
94. Suzuki Y, Hoshi K, Tominaga K, Inaba Y, Yoshinaga T, Kojimahara S, et al. A case of obstructive jaundice caused by metastasis of breast cancer to the intra/extrahepatic bile duct. *DEN open*. 2023;3(1):e144.
95. Giestas S, Lopes S, Souto P, Agostinho C, Camacho E, Cipriano M, et al. Ampullary metastasis from breast cancer: a rare cause of obstructive jaundice. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2016;23(6):300-3.
96. Lin Y, Wong SI, Wang Y, Lam C, Peng X. Periapillary Metastases from breast cancer: a case report and literature review. *Case Reports in Oncological Medicine*. 2019;2019.
97. Hamidu RB, Asif B, Lavu H, Kowalski T, Silver DP. Duodenal and Biliary Obstruction due to Extrinsic Compression Duodenal and Biliary Obstruction due to Extrinsic Compression by Recurrent Lobular Breast Carcinoma: A Case Report. *Case Reports in Gastroenterology*. 2021;15(3):869.

98. Yoshida K, Yokoyama M, Hirao Y, Sato Y, Saito T, Soma Y, et al. Endoscopic drainage with a metallic stent for obstructive jaundice caused by bile duct metastasis of breast cancer: A case report. *Clinical Case Reports*. 2023;11(6).
99. Society AC. Breast cancer facts & figures 2019–2020. *Am Cancer Soc*. 2019:1-44.
100. Liang Y, Zhang H, Song X, Yang Q, editors. Metastatic heterogeneity of breast cancer: Molecular mechanism and potential therapeutic targets. *Seminars in cancer biology*; 2020: Elsevier.
101. Xiao W, Zheng S, Yang A, Zhang X, Zou Y, Tang H, et al. Breast cancer subtypes and the risk of distant metastasis at initial diagnosis: a population-based study. *Cancer management and research*. 2018:5329-38.
102. Masetti M, Zanini N, Martuzzi F, Fabbri C, Mastrangelo L, Landolfo G, et al. Analysis of prognostic factors in metastatic tumors of the pancreas: a single-center experience and review of the literature. *Pancreas*. 2010;39(2):135-43.
103. Okamoto T, Nakamura K, Fukuda K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for bile duct obstruction due to metastatic breast cancer. *Digestive Endoscopy: Official Journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2020;32(7):1118-.
104. Bade BC, Cruz CSD. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in chest medicine*. 2020;41(1):1-24.
105. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2012. National Cancer Institute. 2014.
106. Maeno T, Satoh H, Ishikawa H, Yamashita Y, Naito T, Fujiwara M, et al. Patterns of pancreatic metastasis from lung cancer. *Anticancer research*. 1998;18(4B):2881-4.

107. DeLuzio MR, Moores C, Dhamija A, Wang Z, Cha C, Boffa DJ, et al. Resection of oligometastatic lung cancer to the pancreas may yield a survival benefit in select patients—a systematic review. *Pancreatology*. 2015;15(5):456-62.
108. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
109. Inchingolo R, Nestola M, Nunes TF, Spiliopoulos S, Nardella M. Biliary involvement in liver metastases: long-term experience with biliary biopsy from a single center. *Radiologia Brasileira*. 2021;54:15-20.
110. Tanemura A, Mizuno S, Okura Y, Inoue H, Takaki H, Nishimura K, et al. Margin-negative limited resection of metastatic pancreatic tumors from rectal cancer preoperatively diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsies: report of two cases. *Surgery today*. 2014;44:366-72.
111. Riopel MA, Klimstra DS, Godellas C, Blumgart LH, Westra WH. Intrabiliary growth of metastatic colonic adenocarcinoma: a pattern of intrahepatic spread easily confused with primary neoplasia of the biliary tract. *The American journal of surgical pathology*. 1997;21(9):1030-6.
112. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. *Modern Pathology*. 2000;13(9):962-72.
113. Sperti C, Moletta L, Patanè G. Metastatic tumors to the pancreas: the role of surgery. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2014;6(10):381.
114. Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2016;122(19):2952-60.
115. Akatsu T, Shimazu M, Morii T, Morioka H, Yabe H, Kitajima M. Pancreatic metastasis from musculoskeletal sarcoma: A case report with malignant fibrous histiocytoma and review of the literature. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52:1958-63.

116. Meyer M, Seetharam M. First-line therapy for metastatic soft tissue sarcoma. *Current treatment options in oncology*. 2019;20:1-14.
117. Robert P-E, Orry D, Mor C, Rosset P, Guyetant S, Salame E, et al. Resectable pancreatic metastasis of left thighbone leiomyosarcoma: case report and literature review. *Journal of gastrointestinal cancer*. 2012;43:40-3.
118. Suh CH, Keraliya A, Shinagare AB, Kim KW, Ramaiya NH, Tirumani SH. Multidetector computed tomography features of pancreatic metastases from leiomyosarcoma: experience at a tertiary cancer center. *World Journal of Radiology*. 2016;8(3):316.
119. Huddy JR, Sodergren MH, Deguara J, Thway K, Jones RL, Mudan SS. Pancreaticoduodenectomy for the management of pancreatic or duodenal metastases from primary sarcoma. *Anticancer Research*. 2018;38(7):4041-6.
120. Ödemiş B, Parlak E, Başar Ö, Yüksel O, Şahin B. Biliary tract obstruction secondary to malignant lymphoma: experience at a referral center. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52:2323-32.
121. Ross WA, Egwim CI, Wallace MJ, Wang M, Madoff DC, Lee JH. Outcomes in lymphoma patients with obstructive jaundice: a cancer center experience. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55:3271-7.
122. Fidias P, Carey RW, Grossbard ML. Non-hodgkin's lymphoma presenting with biliary tract obstruction. A discussion of seven patients and a review of the literature. *Cancer*. 1995;75(7):1669-77.
123. Ito Y, Miyauchi M, Nakamura T, Takahara N, Nakai Y, Taoka K, et al. Significance of biopsy with ERCP for diagnosis of bile duct invasion of DLBCL. *International journal of hematology*. 2019;110:381-4.
124. Cormio G, Rossi C, Cazzolla A, Resta L, Loverro G, Greco P, et al. Distant metastases in ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2003;13(2).

125. Chan S, Wassef W. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosis of pancreatic metastases secondary to ovarian carcinoma. *ACG Case Reports Journal*. 2021;8(2).
126. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):317-27.
127. Gupta A, Noba AL, Gupta S, Arora VK, Rathi V, Kumar S. Papillary cystadenocarcinoma of ovary presenting as obstructive jaundice: a rare presentation. *Oman Medical Journal*. 2012;27(2):159.
128. Rosenblatt M, Zafaranloo S, Tancer ML. Carcinoma of the ovary presenting as obstructive jaundice. *Gynecologic oncology*. 1989;32(3):385-9.
129. Ando T, Watanabe K, Mizusawa T, Sakai T, Katagiri A. Pancreatic metastasis from locally recurrent neuroendocrine differentiated prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology Case Reports*. 2020;31:101155.
130. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human pathology*. 2000;31(5):578-83.
131. Desai B, Elatre W, Quinn DI, Jadvar H. FDG PET/CT demonstration of pancreatic metastasis from prostate cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2011;36(10):961-2.
132. Jacob J, Chargari C, Bauduceau O, Fayolle M, Ceccaldi B, Prat F, et al. Pancreatic metastasis from prostate cancer. *Case Reports in Medicine*. 2010;2010.
133. Jang S, Stevens T, Parsi MA, Bhatt A, Kichler A, Vargo JJ. Superiority of self-expandable metallic stents over plastic stents in treatment of malignant distal biliary strictures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(2):e182-e95.

## 8. EKLER

## Ek 1. Etik Kurul Onayı

Tarih: 30/10/2023 08:15  
Sayı: E-1069557-030 01 04  
00003164904



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

## KURUL KARARI

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
24.10.2023	2023/05	2023/05-20
Araştırma Numarası : SBA 23/264		Değerlendirme Tarihi : 24.10.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Erkan PARLAK'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Öğr. Gör. Dr. Bengi ÖZTÜRK ile birlikte çalışacakları ve Araş. Gör. Dr. Ulvi SHUKURZADE uzmanlık tezi olan, SBA 23/264 kayıt numaralı "*Metastaza Bağlı Malign Distal Biliyer Darlıklarda Endoskopik Palyasyon*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Kasım 2017 – 01 Nisan 2023 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 17 Kasım 2023 - 17 Şubat 2024 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Nüket PAKSOY ERBAYDAR Kurul Başkanı	Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN Başkan Vekili	<b>İZİNLİ</b> Prof. Dr. Mehmet Özgür UYANIK Kurul Üyesi	Prof. Dr. Ayşe KİN İŞLER Kurul Üyesi
Prof. Dr. Burcu Balam DOĞU Kurul Üyesi	Prof. Dr. Tolga YILDIRIM Kurul Üyesi	Prof. Dr. İpek GÜRBÜZ Kurul Üyesi	Doç. Dr. Betül ÇELEBİ SALTIK Kurul Üyesi
Doç. Dr. Merve BATUK Kurul Üyesi	Doç. Dr. Gülten IŞIK KOÇ Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Melike Hacer ÖZKAN Kurul Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR Kurul Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Burcu Ersöz ALAN Kurul Üyesi	Av. Buket ÇINAR Kurul Üyesi		

## Ek 2. Veri Toplama Formu

Demografik Özellikler	
Yaş:	Laboratuvar bulgular: 1)ALT:           6)Total protein: 2)AST:           7)Total Bilirubin: 3)ALP:           8)Direkt Bilirubin: 4)GGT:           9)Lökosit: 5)Trombosit: 10)INR:
Cinsiyet:	
ASA puanı:	
Kanser etyolojisi:	
Uzak metastaz varlığı:	
ERKP ile ilgili Bilgiler	Drenaj Etkinliği ve Klinik Seyir ile ilgili Bilgiler
Perpapiller divertikül varlığı:	1. ve 3-4. haftalarda bilirubin değişimi: 1)Total bilirubin 2)Direkt bilirubin Kemoterapi: Radyoterapi: Hastanede ve takipte ölüm: Takip süresi: İzlemde stentin açık kalma süresi: Stent tıkanması: Stent migrasyonu: Duodenal stent: Erken dönemde kurtarıcı PTBD ihtiyacı: İzlemde re-drenaj ihtiyacı: 1)ERKP 2)PTBD
Papilla yapısı:	
Kanülasyon yöntemi:	
Kanülasyon başarısı:	
Proflaktik pankreatik stent:	
Endoskopik sfinkterotomi:	
Biliyer dilatasyon:	
Papilla dilatasyonu:	
Drenaj yöntemi: 1)NBD 2)Plastik stent 3)Metal stent	
Kurtarıcı kese drenajı:	
Komplikasyon:	