

# EKSTRAHEPATİK SAFRA YOLU KARSİNOMLARINDA NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYONUNUN MİKROSKOBİK EVRE VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Dr. Hale ONMUŞ (\*), Dr. Bilgin AKSOY (\*\*), Dr. Osman HÜTEN (\*\*\*), Dr. Zehra KARA (\*), Doc. Dr. Erol BOZKURT (\*\*\*\*)

**ÖZET:** Ekstrahepatik safra yolu karsinomlarında tümörün mikroskopik evre ve grade'i en önemli prognostik faktörlerdir. Bu tümörlerde nöroendokrin diferansiyasyonun değişik oranlarda görülebileceği ve saf ya da belirgin nöroendokrin diferansiyasyon gözlenen tümörlerde prognoz daha kötü olduğu öne sürülmektedir. Bu bilgiler ışığında ekstrahepatik safra yolu karsinomlarında nöroendokrin diferansiyasyonun varlığı ve yoğunluğu ile evre ve grade ile olan ilişkisi araştırıldı. SSK/İstanbul hastanesi 1990-1994 yılları arasındaki materyali içerisinde seçilen ekstrahepatik safra yolu karsinomlu olgulara NSE ve Chromogranin A uygulanarak nöroendokrin diferansiyasyonun varlığı ve yoğunluğu araştırıldı ve rutin H+E seri kesitlerde tesbit edilen histopatolojik grade ile karşılaştırıldı. Nöroendokrin diferansiyasyonun varlığı ve yoğunluğu araştırıldı ve rutin H+E seri kesitlerde tesbit edilen histopatolojik grade ile karşılaştırıldı. Nöroendokrin diferansiyasyonun varlığının mikroskopik evre arttıkça daha fazla oranda gözlemlendiğini, histopatolojik grade'in bununla uyumlu olduğu saptandı. Nöroendokrin diferansiyasyon varlığının ekstrahepatik safra yolu karsinomlarında değişik oranlarda görüldüğü ve bilinen prognostik parametrelerden mikroskopik evre ve histolojik grade ile karşılaştırıldığında prognozdaki rolü, literatürdeki bulgularla karşılaştırılarak değerlendirildi.

**SUMMARY:** In the extrahepatic biliary duct carcinomas as with the gallbladder carcinoma, microscopic stage of disease at the time of diagnosis and histologic grade are the most significant prognostic parameters. A metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence appears operative in the extrahepatic bile ducts. Scattered benign epithelial cells that are immunoreactive for chromogranin A may be found in the sacculi and glands of the common bile duct. In this study we researched presence and density of neuroendocrine differentiation at both tumoral and benign (metaplastic and dysplastic) areas by using NSE and Chromogranin A in cases of extrahepatic bile duct carcinoma. The results of the study compared with the accepted prognostic parameters of the extrahepatic bile duct carcinoma.

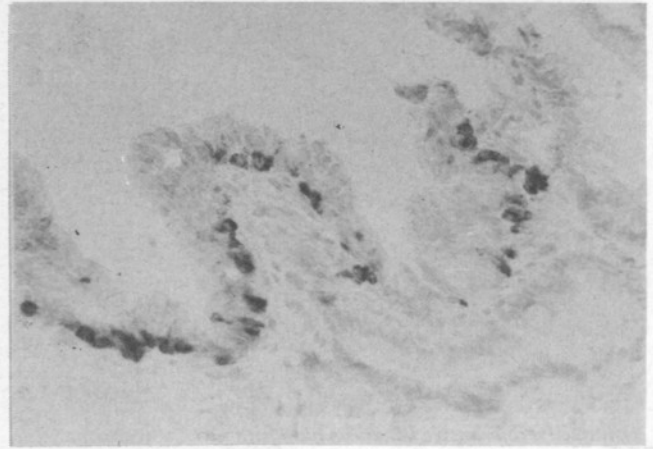
**KEY WORDS:** Extrahepatic bile duct carcinomas, neuroendocrine differentiation, prognosis.

## GİRİŞ

Safra kesesi karsinomları, tüm gastrointestinal sistem kanserlerinin yaklaşık %3 ünü oluşturan oldukça kötü prognozlu tümörlerdir (1). Yoğunluğunu adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Kolelithiazis ve diğer sebeplerle rezeke edilen tümörler dışında genellikle inoperable dönemde tesbit edilebilmektedir. Bu sebeple prognoz için evrelendirmede mikroskopik invazyon ve yayılım esas alınmaktadır (2). Evre yanında tümörün grade'inde prognozda önemli bir parametre olduğu tesbit edilmiştir (3).

Safra kesesi karsinomlarında nöroendokrin tipte diferansiyasyon olabildiği bilinmektedir. Karsinoid tümörlerin yanında adenokarsinom üzerinde yapılan çalışmalar (4,5,6) endoderm kökenli ana hücrelerin ekzokrin ve endokrin olarak 2 yönlü diferansiyasyon gösterebileceğini (7) ve nöroendokrin diferansiyasyonun safra kesesi karsinomlarında beklenenden daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu bakımdan saf ekzokrin, mikst ekzokrin endokrin karsinom, saf nöroendokrin karsinom olarak sınıflandırıldığında saf ekzokrin karsinomun prognozunun daha iyi olduğu gözlenmiştir (8).

Safra kesesinde yaş ve taş varlığı ile görülme sıklığı artan; fokal olabilen gastrik, intestinal, çok katlı yassı epitel metaplazisi olmak üzere 3 ana başlık altında toplanabilen metaplaziler gözlenmektedir. Gastrik ve intestinal metaplazide değişik oranlarda nöroendokrin hücre görülebilmektedir. Metaplazi ve yüksek grade'li displastik mukoza sırası ile safra kesesi karsinomunda %73-92 ve %85 oranlarında tesbit edilebilmektedir. Bu iki parametre karsinom prekürsörü lezyon olarak öne sürülmektedir (2).



Resim 1 : İyi diferansiye karsinom alanlarında ++ boyanma, kromogranin A, 300x

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, NSE ve Chromogranin A immunohistokimyasal çalışması ile gösterilen, bu nöroendokrin diferansiyasyonun tümör evresi ile karşılaştırıldığında prognoza olan etkisi ve safra kesesi karsinomu prekürsörü olduğu öne sürülen metaplazi ve displazilerde nöroendokrin diferansiyasyon araştırıldı.

1990-1994 yılları arasında SSK İstanbul Hastanesi genel cerrahi kliniklerinde opere edilen 22 adet safra kesesi adenokarsinomlu olgusu incelenmiştir. Safra kesesi karsinomunda H+E ile boyanmış preparatlar evre ve grade, metaplazi tipleri ve displazi varlığı açısından tekrar değerlendirilmiştir.

\* SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Asistanı

\*\* SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Şef Yardımcısı

\*\*\* SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Başaistan

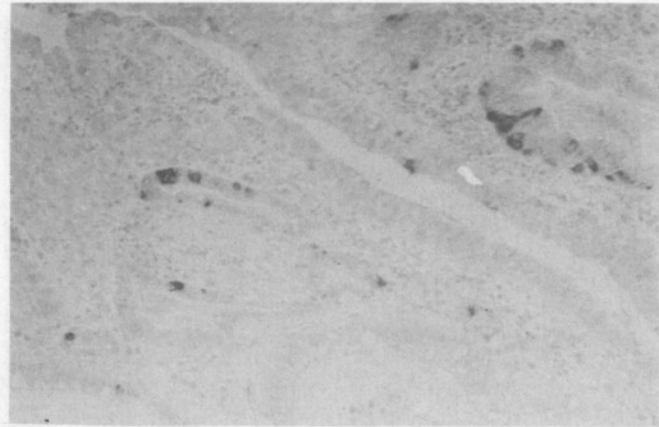
\*\*\*\* SSK İstanbul Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi

**TABLO 1 : SAFRA KESESİ KARSİNOMLARINDA NÖROENDOKRİN DİFERANSİYASYON VARLIĞI VE YOĞUNLUĞU İLE EVRE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

| STAGE  | 0 | +  | ++ | TOPLAM |
|--------|---|----|----|--------|
| 1      | - | -  | -  | 0      |
| 2      | - | 3  | 1  | 4      |
| 3      | 4 | 2  | 2  | 8      |
| 4      | 1 | 0  | 0  | 1      |
| 5      | 1 | 8  | 0  | 9      |
| TOPLAM | 6 | 13 | 3  | 22     |

**TABLO 2 : SAFRA KESESİ KARSİNOMLARINDA KARSİNOM VE KARSİNOM DIŞI ALANLARA CHROMOGRANİN A VE NSE İLE BOYANMA ÖZELLİKLERİ**

| CHROMOGRANİN A/NSE     | -/- | +/+ | -/+ | +/++ | ++/++ | TOPLAM |
|------------------------|-----|-----|-----|------|-------|--------|
| KARSİNOM..... İYİ DİFF | 2   | 3   | 3   | 0    | 2     | 10     |
| KARSİNOM...ORTA DİFF   | 2   | 1   | 0   | 0    | 0     | 3      |
| KARSİNOM...AZ DİFF     | 2   | 3   | 3   | 1    | 0     | 9      |
| TOPLAM                 | 6   | 7   | 6   | 1    | 2     | 22     |
| DİSPLAZİ               | 0   | 2   | 0   | 0    | 0     | 2      |
| İNTESTİNAL METAPLAZİ   | 1   | 2   | 0   | 0    | 2     | 3      |
| GASTRİK ANTRAL         | 1   | 3   | 1   | 0    | 0     | 4      |
| METAPLAZİ FOVEOLAR     | 4   | 0   | 0   | 0    | 0     | 4      |
| ÇKY METAPLAZİSİ        | 5   | 0   | 0   | 0    | 0     | 5      |
| TOPLAM                 | 17  | 14  | 7   | 1    | 4     |        |



Resim 2 : İyi diferansiye karsinom alanlarında ++ boyanma, NSE, 150x

Değerlendirmede Nevin ve arkadaşlarının (1976) mikroskobik invazyon ve yayılımı esas alan evrelendirmesi göz önüne alınmıştır. +Gradeleme, az diferansiye olgular baz alınarak iyi, orta ve az diferansiye olmak üzere 3 ana grupta yapılmıştır. Metaplaziler tümör dokusunda gastrik (antral-foveolar), intestinal ve çok katlı yassı epitel metaplazisi olarak ayrılırken, displazi sadece varlığı ve yokluğu açısından değerlendirilmiştir.

İmmunhistokimyasal çalışmada, tüm olgularda tümörün değişik alanlarını içeren, olgu başına 1-3 kesite ABC metodu ile NSE ve chromogranin A (DAKO) uygulanmıştır.

Tümöre komşu normal, metaplazik, displazik alanlarda ve karsinom içinde farklı grade gösteren alanlarında, yüzeysel karsinom ve infiltrasyon alanlarında olmak üzere ayrı ayrı NSE ve chromogranin A pozitifliği değerlendirilmiştir.

Değerlendirme bağımsız 2 kişi tarafından farklı zamanlarda tekrarlanmış ve bunların ortalaması alınmıştır. Chromogranin A veya NSE den biri pozitif boyandığında hücre nöroendokrin diferansiyeasyon açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Safra kesesi karsinomlu olguların belirlenen evreleri ile gradeleri karşılaştırıldığında evre 1'de olgumuz mevcut değildir, evre 2 olguların 1 tanesi az, 3 tanesi iyi diferansiye; evre 3 olguların 5'i az, 1'i orta, 3'ü iyi diferansiye; evre 4 iki olgu iyi diferansiye ve evre 5 olgular yine sırası ile 4 az diferansiye, 1 orta derecede diferansiye, 2 si iyi diferansiye olarak değerlendirildi. Bu açıdan tümörün evresi ile grade'i arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Safra kesesi karsinomlu olguların 14 tanesinde (2/3) NSE ve chromogranin A ile pozitif boyanma tesbit edildi. İyi diferansiye karsinom alanlarında diffüz, ++ (kuvvetli) boyanma gözlenmiş olup (Resim 1-2), az diferansiye alanlarda ise + (zayıf) tek hücre boyanmaları saptanmıştır.

Safra kesesi karsinomlu olgularda, nöroendokrin diferansiyeasyon açısından kanser dışı alanlar incelendiğinde 2 olguda displazi mevcuttu. Bu 2 olgudan biri iyi biri az diferansiye adenokarsinom idi. Her iki olguda da karsinom ve displazi alanlarında nöroendokrin belirleyiciler ile pozitif boyanma gözlemlendi. Boyanma iyi diferansiye karsinomda daha kuvvetli (++) olarak tesbit edildi.

Olguların 9'unda metaplazi alanları mevcuttu. Foveolar ve çok katlı yassı epitel metaplazi alanlarının hiç birinde nöroendokrin diferansiyeasyon gözlenmedi. İntestinal metaplazi gözlenen 5 olgunun 2 tanesinde NSE ve chromogranin A ile pozitif boyanma gözlenirken 3 tanesi negatif olarak değerlendirildi. Antral metaplazi gözlenen 4 olgunun 2 sinde nöroendokrin diferansiyeasyon varlığı tesbit edildi.

Safra kesesi karsinomlu olgularda evre ve nöroendokrin diferansiyeasyon varlığı ve yoğunluğu arasındaki ilişki tablo (1) de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Safra kesesi karsinomlu olgular NSE ve chromogranin A ile immünhistokimyasal olarak değerlendirildiğinde; karsinomlu olguların normal, intestinal metaplastik ve displastik değişiklikler gösteren alanlarında nöroendokrin diferansiyeasyon gösteren hücrelerin mevcut olduğu gözlemlendi.

Metaplastik ve displastik değişiklik gösteren evre 2-3 olguların tümünde nöroendokrin diferansiyeasyon varlığı, buna karşın bu değişikliklerin gözlenmediği olgularda nöroendokrin diferansiyeasyon yokluğu ve evre 5 olgular arasında nöroendokrin diferansiyeasyon gözlenmeyen tek olguda displastik ve metaplastik değişikliklerin de olmaması bu iki parametre arasında prognostik açıdan anlamlı bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu sonucun kesinlik kazanması için tümörsüz, metaplastik değişiklik gözlenen olgularında beraberce değerlendirilmesi gerekmektedir.

Evre ve grade ile nöroendokrin diferansiyeasyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Chromogranin A ve NSE ile ++/++ olarak yoğun boyanma gösteren alanlar az sayıda olguda gözlenmiştir. Tablo (2).

Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren bilhassa iyi diferansiye karsinom olgularında pozitif boyanan hücre yoğunluğu yüzeye nazaran derin invazyon alanlarında belirgin olarak artmaktadır. Özellikle nöral invazyon alanlarında ve bu alanların tesbit edildiği olgularda evre ve grade ilişkisi olmaksızın yüksek yoğunlukta NSE ve chromogranin A pozitifliği gözlenmiştir.

Sonuç olarak safra kesesi karsinomlarında karsinom alanları dışında özellikle displazi, intestinal ve antral metaplazi alanlarında da nöroendokrin diferansiyasyon gösteren hücrelerin varlığı saptanmıştır. İyi diferansiye tümör alanlarında daha kuvvetli pozitiflik gözlenmiştir. Evre ve grade ile nöroendokrin diferansiyasyon arasında literatürün (8) aksine anlamlı bir ilişki saptayamamış olmamıza rağmen derin invazyon ve özellikle nöral invazyon alanlarında nöroendokrin diferansiyasyon yoğunluğunun arttığı tesbit edildi.

## KAYNAKLAR

1. Graeme P. Dowling, MD, James K, MB. The histogenesis of the adeno-

- carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1986; 58:1702-1708.
2. Scott H.Saul. Gallbladder and extrahepatic biliary tree, In: Stephen S. Sternberg. *Diagnostic Surgical Pathology*. Vol, 2.2nd ed.New York:Raven Press, 1994:1594, 1599-1600.
3. Albores-Saavedra J, Henson DE. Tumors of the gallbladder and extrahepatic ducts. In: Hartman WH, ed. *Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 22*.1986 Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology
4. Peraza S; Delgado G;Gonzalez JE.Neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma of the galbladder:report of a case with immunocytochemical stdy.G-E-N.1990 Apr-Jun;44(2):146-150.
5. Noda M;Miwa A;Kitagawa M.Carcinoid tumors of the galbladder with adenocarcinomatous differentiation:a morphologic and immunohistochemical study. *Am -J- Gastroenterol*. 1989 Aug;84(8):953-7.
6. sDeLellis RA;Tischler AS;Wolfe HJ.Multidirectional differentiation in neuroendocrine neoplasms. *J-Histochem-Cytochem*. 1984 Aug;2(8):899-904.
7. Ohmori T; Furuya K;Okada K;Tabei R;Tao S.Adenoendocrine cell carcinoma of the galbladder:a histochemical and immunohistochemical study. *Acta-Pathol-Jpn*.b 1993 May;43(5):268-74.
8. Hsu W,Deziel DJ;Gould VE, Warren WH;Gooch GT;Staren ED.Neuroendocrine differentiation and prognosis of extrahepatic biliary tract carcinomas. *Surgery*. 1991 Oct;110(4):604-10;discussion 610-11.