

SAFRA KESESİ ADENOKARSİNOMU VE NONNEOPLASTİK EPİTEL DEĞİŞİKLİKLERİ

Emel DİKİCİOĞLU (*), Emel D SELVİOĞLU (**), Ayşe Y SAYIN (***), Sevil SAYHAN (***), Doç. Dr. Hakan POSTACI (****)

ÖZET: Çalışmamızda, Safra Kesesi (SK) karsinomu ile Nonneoplastik Epitel (NNE) değişiklikleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, 19'u invaziv adenokarsinomlu 30'u kronik kolisititli toplam 49 SK değerlendirilmeye alındı. Tümöre komşu ve izole NNE değişikliklerinin histopatolojik özellikleri ve müsin histokimyası ile saptanan içerikleri incelendi. Tümöre komşu mukozal alanlarda yüksek dereceli displazi en sık (9/14) rastlanan bulguydu ve bunların çoğunluğuna (7/9) epitelial metaplazi eşlik ediyordu. Reaktif hiperplazi gösteren epitel normal epitele benzer şekilde sülfomüsin içerirken, yüksek dereceli displazi ve tümörde (hücre içi ve dışında) intestinal metaplaziye benzer şekilde sialomüsin gözlemlendi. Büyük orandaki "taş+metaplazi+displazi+tümör" beraberliği ve benzer müsin içerikleri, kronik inflammatuar olaylar sırasında gelişen epitel değişikliklerinin önemsenmesi gerektiğini düşündürdü.

ANAHTAR KELİMELEER: Safra kesesi tümörleri, adenokarsinom, öncü lezyonlar, displazi, metaplazi.

SUMMARY: In order to investigate the relationship between carcinoma and nonneoplastic epithelial alterations of gallbladder, we studied 49 gallbladders of which 19 had invasive adenocarcinoma and thirty had chronic cholecystitis. Mucosal areas including nonneoplastic epithelial alterations in all gallbladders were examined and mucin histochemistry was used to determine their mucin profile. In mucosal areas surrounding carcinomas, high-grade dysplasia was the most frequent finding (9/14) and epithelial metaplasia was accompanying most of the cases with high-grade dysplasia (7/9). Epithelium with reactive hyperplasia had sulfomucin just as normal epithelium, but high-grade dysplasia and tumoral areas (intracellular and extracellular) showed sialomucin positivity as seen in intestinal metaplasia. It was concluded that recognition of the "metaplasia-dysplasia-carcinoma" sequence was significant.

KEY WORDS: Gallbladder neoplasms, adenocarcinomas, precancerous conditions, dysplasia, metaplasia.

GİRİŞ

SK invaziv adenokarsinomunun öncü lezyonları son yıllarda araştırılmaya başlanmış ve tümörün, midedekine benzer biçimde, *metaplazi* → *displazi* → *karsinoma in situ* basamaklarını izleyerek geliştiği ileri sürülmüştür^{3,7,8,9,11}. SK epitelindeki metaplastik değişiklikler gastrik (psödopilorik-foveolar), intestinal (goblet, Paneth, enterokromofin, absorbtif hücre yönünde) ve squamöz tipte olabilmekte-

dir^{8,9,10,12}. Bu çalışmada, invaziv adenokarsinom ile kronik kolisititte sıkça görülen nonneoplastik epitel değişiklikleri arasındaki ilişki irdelenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

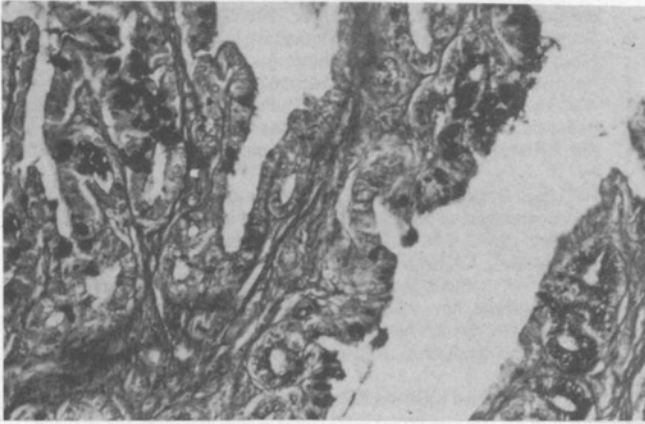
SK adenokarsinomu tanılı 19 olgunun cins-yaş dağılımı belirlendi, tümörlerin gelişim şekilleri ve histolojik özellikleri yanısıra tümöre komşu epitel değişiklikleri araştırıldı. Tümörden ve komşu epitelden, ayrıca tümörsüz toplam 30 SK materyaline ait izole hiperplazi (basit epitelial hiperplazi, metaplazi, displazi (düşük ve yüksek dereceli) gösteren epitel alanlarından ve normal mukozadan kesitler hazırlandı. Tüm kesitler hematoxyline-eosin (HE), periodic-acid-Shiff

* Başasistan Uz. Dr., SSK Buca-İZMİR Hastanesi Patoloji Bölümü

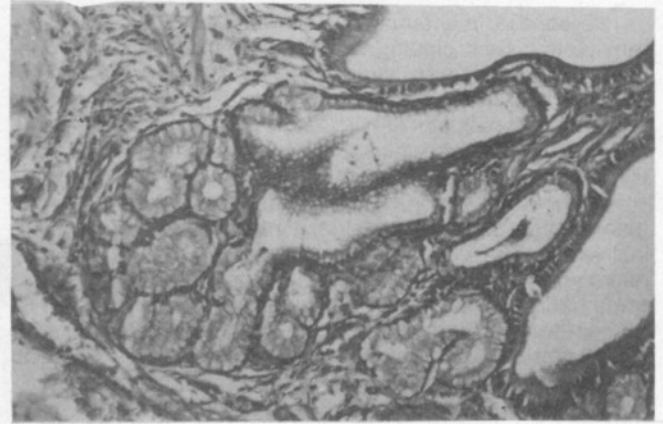
** Asistan Dr., SSK Buca-İZMİR Hastanesi Patoloji Bölümü

*** Uzman Dr., SSK Buca-İZMİR Hastanesi Patoloji Bölümü

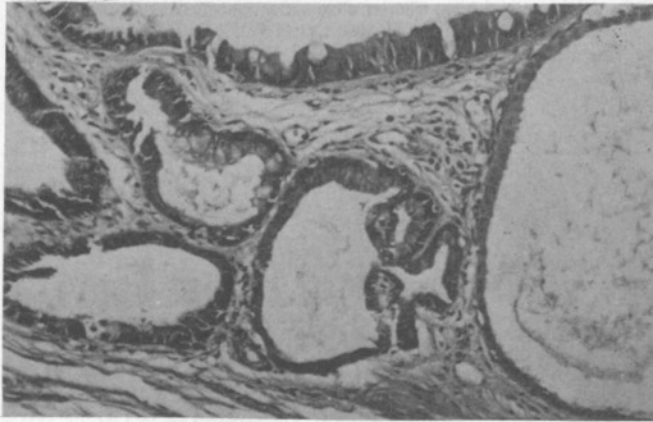
**** SSK Buca-İZMİR Hastanesi Patoloji Bölümü Bölüm Şefi



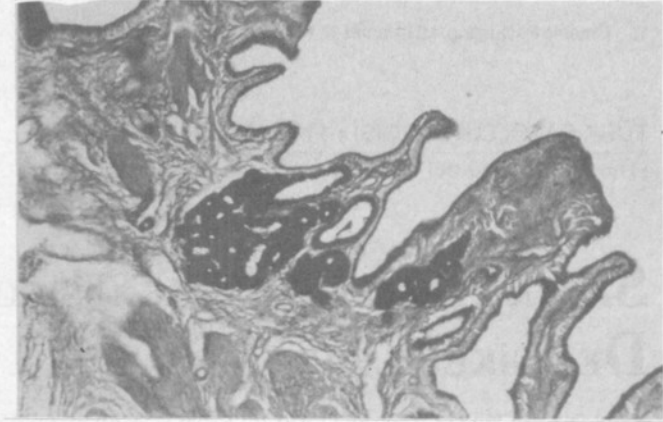
Resim 1: Safra Kesesi Adenokarsinomunda, Goblet hücreleri (PAS-AB x200).



Resim 3: A-Kronik Kolesistitte Psödopilorik Metaplazi (H&E x200).



Resim 2: Tümöre komşu alanda, displazi zemininde Goblet hücreleri (H&E x200).



Resim 3: B- Aynı alanda, nötral mürsin (PAS-AB x80).

ve Alcian blue (pH 2.5) (PAS-AB), high iron diamine ve Alcian blue (pH 2.5) (HID-AB), Masson-Fontana, Grimmelius ile boyanarak incelendi.

BULGULAR VE SONUÇLAR

Buca SSK hastanesi Patoloji bölümünde, son 4 yıl içerisinde 2070 SK materyalinin 19'unda (%0.9) invaziv adenokarsinom saptandı. Ondokuz olgunun 17'si (% 89) kadındı; genel yaş ortalaması 65 idi (55 ile 80 arasında); 13'ünde (% 68) taş vardı ve yalnızca 7'sinde klinik olarak tümörden kuşulanılmıştı. Tümör, 1 olguda erken invaziv, 7'sinde polipoid, 11'inde diffüz gelişim göstermişti; 13' olguda tüm kese duvarı, 4 olguda boyun lenf düğümü, 2 olguda karaciğer tutulmuştu. Tümörlerin 6'sı iyi (papiller), 7'si orta derecede (tubuler), 5'i az diferansiye, 1'i ise taşlı yüzük hücreli karsinomdu. Çoğunluğu (13/19) hücre içinde ya da dışında, değişen oranlarda, mürsin içeriyordu (Tablo I).

İyi ve orta derecede diferansiye tümörlerin 7'sinde (% 54), çoğu birlikte olan, goblet hücresi (6'sında), psödopilorik bez (4'ünde), foveolar epitel (1'inde), Grimmelius (+) argirofilik hücre (1), az diferansiye bir tümörde ise squamöz epitel yönünde "metaplazi" vardı (Resim 1).

Tümöre komşu nonneoplastik epiteli seçilebilen 14 olgunun 12'sinde (% 86) displazi (9'u yüksek dereceli); displazilerin 7'sinde ise, çoğu birlikte olan, goblet (4'ünde), psödopilorik (5'inde), grimmelius (+) argirofilik hücre metaplazisi (2'sinde) saptandı. Tümörde görülen "metaplazi" ile komşu

epitelde saptanan metaplazi tipi arasında ilişki bulunamadı.

Ondört tümöre komşu (2 normal epitel, 1 hiperplazi, 7 metaplazi, 12 displaziyi içeren) mukozal alan ile, "taşlı kronik kolesistit" tanılı toplam 30 SK materyalinden elde edilen (6 normal epitel, 17 hiperplazi, 16 metaplazi, 15 displazi içeren) mukozal alanlar birlikte ele alındığında; *Toplam 23 metaplazinin 17'si goblet hücresi, 16'sı psödopilorik bezler (10'u kombine) şeklindeydi. Toplam 8 olguda görülen Grimmelius (+) argirofilik hücrelerin biri dışında tümü "goblet hücresi+psödopilorik bez" kombinasyona eklenmişti. Hiç bir olguda Masson-Fontana (+) argentaflin hücreye rastlanmadı. * Metaplazi gösteren 23 epitel alanın 18'inde zeminde displazi (13'ü yüksek dereceli), 5'inde hiperplazi izlendi.

* Displazi zeminindeki metaplazinin çoğunluğu (14/18) goblet hücreliydi. Bunların 11'i (% 79) ve tümöre komşu epiteldekilerin tümü (4/4) "yüksek dereceli displazi"ye eşlik ediyordu (Resim 2). Bu oran, psödopilorik metaplazi için sırasıyla 6/12 ve 4/5 şeklindeydi.

Tüm mukozal alanların mürsin histokimyası ile saptanan özellikleri aşağıdaki gibiydi (tablo II ve III): *Normal ve hiperplastik epitel (reaktif atipi dahil): tümünde apikal sitoplazmada (var ise hücre dışında) sülfatlanmış mürsin (sülfomürsin).

* Metaplastik epitel: 1- Goblet hücresi: Sialomürsin
2-Psödopilorik bez: Nötral mürsin ve/veya sialomürsin (Resim 3).

* Displastik epitel: 1- Düşük dereceli: Apikal ya da artmış sülfomürsin ve/veya apikal sialomürsin

TABLO 1 : 19 SAFRA KESESİ ADENOKARSİNOMUNDA ÇEŞİTLİ ÖZELLİKLER

Olgu No	Taş	Dif.	Müsin		Metaplazi					Tümöre Komşu NNE değ.					
			H. içi	H. dışı	Gob.	PP	Fove.	Arg.	Squ.	N. ep.	Hip.	D Disp	Y Disp	Gob.	PP
1	+	iyi		+	+	+									
2	+	az	+	+								+	+	+	
3	+	iyi									+	+			
4	+	az	+									+	+		
5	+	iyi										+		+	+
6		az													
7		iyi		+	+				+	+					
8	+	az	+	+	+							+			
9	+	orta		+					+			+	+		
10		orta	+	+		+									
11		az		+							+			+	
12	+	orta			+	+	+								
13		orta		+						+					
14	+	orta									+				
15	+	tyh ca	+	+	+	+					+				
16	+	iyi	+	+								+		+	
17	+	orta		+											
18		iyi										+			
19	+	orta	+	+								+	+	+	+

Olgu No	Normal Epitel	Hiperplazi	Displazi		Metaplazi	
			Düşük	Yüksek	Goblet	PP
1				AB	AB	AB-PAS mikst
2		HID ap.		AB-HID		
3				AB-PAS mikst	AB	
4				AB		PAS, HID
5	HID ap.					
6				AB-PAS mikst, HID		
7				AB-PAS mikst	AB	
8			HID			AB-PAS mikst
9	HID ap.					
10			AB-HID			
11			HID			
12				AB-PAS mikst		PAS, HID
13				AB		
14				AB	AB	PAS mikst

AB : Alcian Blué (+) sialo müsin

PAS : Periodic-acid-Shiff (+) nötral müsin

HID : High iron diamin (++) sülfö müsin

ap. : Apikal boyanma

TABLO 2 : TÜMÖRE KOMŞU EPİTELDEKİ DEĞİŞİKLİKLER VE MÜSİN İÇERİĞİ



2- Yüksek dereceli: Artmış sülfömüsin, apikal ya da artmış sialomüsin ve/veya nötral müsin.

* Adenokarsinom: Var ise, hücre içi ya da dışında sialo-müsin ve/veya nötral müsin.

TARTIŞMA

SK invaziv adenokarsinomunun sıklığı farklı coğrafi bölgelerde olduğu gibi, aynı ülkede çeşitli etnik gruplar arasında da değişkenlik göstermekte, bu dağılım farklılığının genetik mi yoksa çevresel faktörlerle mi ilgili olduğu bilinmemektedir^{1,8,9}. Karsinom sıklığı arttıkça, öncü lezyon olarak ileri sürülen değişikliklerin de arttığı görülmüş ve histogenez konusu çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Birçok yazar "basit epitelial hiperplazi-atipik hiperplazi (displazi)-karsinom klasik zincirine, önemli bir halka olarak metaplazi- eklemektedir"^{3,4,6,7,10,11}.

Bilindiği gibi, metaplastik değişiklikler, fetusa ait ve normal yapıdaki SK mukozasında görülmemektedir, taş varlığı ve kronik yangısal olaylar sonrasında gelişmektedir¹. Çoğu yayında, displazi ile özellikle goblet hücreli ve psödotiporik

metaplazi beraberliği vurgulanmıştır^{3,5,6,7,10}. İliopoulos ve ark.⁵, farklı gastrointestinal tümör antijenleri ile reaksiyon verdiği bilinen 15 monoklonal antikoru içeren bir panel kullanılarak, kronik kolesistitte normal epitel ile basit hiperplazi arasında ve yüksek dereceli displazi ile karsinom arasında benzer immunoreaktivite bulunduğunu, düşük dereceli displazide ise değişken sonuçlar alındığını bildirmişlerdir. De Boer ve ark.⁵ ise, intestinal müsin antijenlerinin SK adenokarsinomunda ve komşu epitelde bulunduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, tümöre komşu epitel alanında displazinin yaygınlığı ve çoğu alanda "yüksek dereceli" olduğu gözlenmiş, buna büyük oranda metaplazinin eşlik ettiği görülmüştür. Ayrıca izole epitel alanlarında da, metaplazi-displazi birlikteliği yüksek oranda bulunmuştur. Nonneoplastik epitel değişikliklerinin sıklığı ve fizyopatolojik önemi, her türlü laboratuvar koşullarında uygulanabilen, müsin histokimyası ve gümüşleme yöntemleriyle araştırıldığında; normal epitel ve hiperplazide görülen müsin içeriğinin giderek değiştiği, metaplazi, yüksek dereceli displazi ve tümöral müsinde benzer boyanma özelliklerinin varlığı dikkati çekmiştir.

Olgu No	Normal Epitel	Hiperplazi	Displazi		Displazi		Metaplazi	
			Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Goblet	PP
1	HID ap.	HID ap.						AB-PAS
2		HID ap.						AB-PAS-HID
3	HID ap.			AB-HID		AB-HID	AB	PAs
4		HID ap.		AB-HID		AB-HID	PAS	AB
5			AB-PAS-HID		AB-PAS-HID		PAS-AB	PAS-AB
6	HID ap.							
7	HID ap.	HID ap.	AB-PAS ap		AB-PAS ap			
8			AB-PAS		AB-PAS			
9				AB		AB		
10		HID	PAS-AB-HID		PAS-AB-HID			
11		HID ap.						
12		HID ap.						
13		HID ap.						
14		HID ap.						
15		HID ap.						
16			AB		AB			

TABLO 3 : KRONİK KOLESİSTİTDE İZOLE EPİTEL DEĞİŞİKLİKLERİ VE MÜSİN İÇERİĞİ



SK adenokarsinomunun erken evresinde basit kolesistektominin tedavi için yeterli olduğu, ancak çoğu zaman bu tümörün başka nedenlerle çıkarılan materyalde ve ileri evrede saptanabildiği ve bu yüzden yaşam oranının düşük olduğu bilinmektedir^{1,3,9}. Çalışmamızda gözlediğimiz taş+metaplazi+displazi+tümör beraberliği ve müsin özellikleri, kronik inflamatuvar olaylar sırasında gelişen epitelial değişikliklerin önemsenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Albores-Saavedra J, Alcantra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goeptert R. the precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. Cancer 45: 919-927, 1980.
- De Boer WGRM, Rees JW, Nayman J. Inappropriate mucin production in gallbladder metaplasia and neoplasia: An immunohistological study. Histopathology 5: 295-303, 1981.
- Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. Cancer 58: 1702-1708, 1986.
- Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. metaplasia and pre-

cursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. cancer Sep 15; 72 (6): 1878-1884, 1993.

- Iliopoulos D, Atkinson B, Saul SH, Herlyn M, Rodriguez-Martinez HA. Differences in antigen expression between neoplastic and nonneoplastic gallbladder epithelium: An immunohistochemical study. dig Dis Sci 38 (1): 155-160, 1993.
- Kijima H, Watanabe H, Iwafuci M, Ishihara N. Histogenesis of gallbladder carcinoma from investigation of early carcinom and microcarcinoma. Acta Pathol Jpn. 39 (4): 235-44, 1989.
- Kozuka S, Kurashina M, Tsubone M, Hachisuka K, Yasui A. Significance of intestinal metaplasia for the evaluation of cancer in the biliary tract. Cancer 54: 2277-2285, 1984.
- Rosai J. Ackerman's surgical pathology (vol 1). The C. V. Mosby Company, Washington D.C., seventh edition. p: 748,752, 1989.
- Soul SH. Gallbladder and extrahepatic biliary tree. In: Diagnostic surgical pathology (vol 2). Sternberg SS (ed). Raven Press, New York Second edition p: 1591-1600, 1994.
- Tsutsumi Y, Nagura H, Osamura Y, Watanabe K, Yanaihara N. Histochemical studies of metaplastic lesions in the human gallbladder. Arch Pathol Lab Med 108: 917-921, 1984.
- Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Endocrine cells and Lysozyme immunoreactivity in the gallbladder. Arch Pathol Lab Med 110: 920-927, 1986.