

Kolesistektomilerde örnek sayısının artırılması ile histopatolojik bulguların korelasyonu *

The correlation of the histopathological findings by increasing the sample size in cholecystectomies

Filiz BOLAT¹, Fazilet KAYASELÇUK¹, Tarık Zafer NURSAL², Nebil BAL¹, İlhan TUNCER¹

¹ Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalı, ADANA

² Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ADANA

* Bu çalışma 29;31 Mayıs 2003 tarihinde Konya'da yapılan XVI. Ulusal Patoloji Kongresinde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Kronik kolesistit ve kolelitiazis, en sık görülen safra kesesi hastalıklarıdır. Bu lezyonlar, safra kesesinde hiperplastik ve displastik epitelyal lezyonlara eşlik ederler. Rutin patoloji laboratuvarlarında kolesistektomi materyallerinden genellikle üç örnek alınmaktadır. Biz örnek sayısının artırılması ile hiperplazi, metaplazi, displazi sıklığında artış olup olmadığını ve intestinal metaplazi ile displazi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Bu çalışmada 75 kolesistektomi materyali haritalanarak incelendi ve malignite öncüsü epitelyal değişiklikler değerlendirildi. Kronik kolesistit ve kolelitiazis nedeniyle kolesistektomi yapılan olgular 25'erli üç gruba ayrıldı. İlk grupta safra kesesi boyun-gövde ve fundustan birer örnek, ikinci grupta aynı yerlerden ikişer örnek alındı. Son grupta ise safra kesesi haritalanarak materyalin tamamı takibe alındı. Biopsi spesmenlerine Hemotoksilen- Eosin (H&E), müsin profilini belirlemek için histokimyasal olarak nötral müsin, PAS/Alcian Blue (pH 2.5) ve High Iron Diamine (HID) (pH 2.5) boyaları uygulandı. Tüm örneklerde psödotiporik gland metaplazisi, intestinal metaplazi, displazi, hiperplazi ve inflamasyon varlığı ve tipi değerlendirildi.

Safra kesesinde örnekleme sayısında artım ile metaplazi ($p<0.001$), displazi ($p<0.001$), epitelyal hiperplazi ($p=0.003$), inflamasyon ($p=0.003$) görülme oranlarında artım izlendi. inflamasyon arttıkça metaplazi ($p<0.001$), epitelyal hiperplazi ($p=0.002$) görülme oranında artım saptandı. Metaplazi ile displazi arasında istatistiksel olarak anlam saptanmadı.

Bu bulgular ışığında, günlük patoloji rutininde en sık karşılaşılan spesmenlerden biri olan kolesistektomi materyallerinde örnekleme sayısının artırılması metaplazi, displazi ve erken karsinoma saptama oranlarında ciddi artış sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Örnek sayısı, safra kesesi, prekanseröz lezyonlar

The chronic cholecystitis and cholelithiasis are the most common pathologies seen in gallbladder disease, accompanying hyperplastic and dysplastic lesions. Generally three samples are taken from the cholecystectomized materials in routine pathology laboratories.

We investigate whether there'd be an increase in the frequency of hyperplasia, metaplasia and dysplasia diagnosis by increasing the sample size. We also looked into the relation between intestinal metaplasia and dysplasia. In this study 75 cholecystectomized materials were examined and checked for the premalignant epithelial changes.

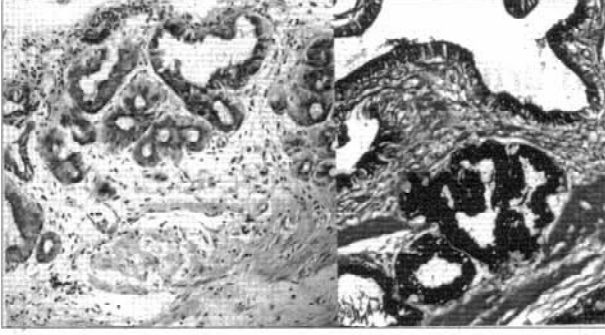
75 cholecystectomized patients with history of chronic cholecystitis and cholelithiasis were put into three groups of equal number-25 each. A single sample when taken from each neck-corpus and fundus of the gallbladder in the first group, two samples were taken from each site in the second group. In the last group the gallbladder was mapped and examined as a whole. Hematoxylin-eosin (H&E), neutral mucin (to signify mucin profile histochemically), PAS-Alcian blue (pH 2.5) and high-iron-diamine (HID) (pH 2.5) were used in all biopsy samples.

In all samples we looked into the existence and type of pseudopyloric gland metaplasia, intestinal metaplasia, dysplasia, hyperplasia and inflammation.

By increasing the sample size in gallbladder we saw an increase in the rate of metaplasia ($p<0.001$), dysplasia ($p<0.001$), epithelial hyperplasia ($p=0.003$), and inflammation ($p=0.003$) statistically. There was no significance association between metaplasia and dysplasia.

Given these findings, increasing the sample size in cholecystectomy materials- being the most common specimens in daily pathology routines will increase the diagnosis rates of metaplasia, dysplasia and early carcinoma significantly.

Key Words: sample size, gallbladder, precancerous lesions



Resim 1 : Safranın kesesinde tunika propriada psödo-pilorik gland metaplazisi, mûsin ve HID (Histokimya X 200).



Resim 2 : Safranın kesesi epitelinde intestinal metaplazi, PAS/Alcain Blue ve HID (Histokimya X400).

Kronik kolesistit çoğunlukla (% 95) safranın kesesi taşları ile birlikte. Sıklıkla kadınlarda ve beşinci, altıncı dekatta görülür. Normalde safranın kesesi uniform, tek tabakalı yüksek kolumnar epitel ile döşeli olup, sulfomûsin içerir, mûküz gland ve goblet hücreleri içermez. Safranın kesesinde metaplazik değişiklikler, gastrik (pilorik ve yüzey epitel) ve intestinal metaplazi olmak üzere başlıca iki tiptedir. Skuamöz metaplazi ise oldukça nadirdir⁽¹⁾. Pilorik gland (psödo-pilorik, antral yada mûküz gland) metaplazisi en sık görülen metaplazi tipi olup kolesistektomi materyallerinde %66-%84 oranında bulunur. Metaplastik pilorik glandlar genellikle lamina propriada sınırlı olup bazen kas tabakasına ilerlerler. Pilorik gland metaplazileri nötral mûsin, psödo-pilorik gland metaplazileri ise değişken oranda nötral mûsin ve daha az oranda sialo ve sulfomûsin içerirler. İntestinal metaplazi de ise normal yüzey epitelinin yerine intestinal özellikteki, goblet hücresi, absorptif kolumnar hücre, paneth hücresi ve bir çok tipte endokrin hücre geçer. İntestinal metaplazideki goblet hücreleri tipik olarak sialomûsin içerirler^(1,2).

Papiller hiperplazi % 5 - % 22 oranında kolesistitise eşlik eder. Papiller epitelial hiperplazi, nadiren primer tipte olup, daha sık olarak kolesistit, kolesistiazis, adenomatöz hiperplazi, ülseratif kolit, primer sklerozan kolanjit gibi inflamatuvar hastalıklara sekonder olarak görülür. Mikroskopik olarak, kalabalıklaşmış mukozal foldlar ve iyi gelişmiş papiller yapılar mevcuttur^(1,2).

Displazi, epitelde değişik derecelerde psödo-strafikasyon, nükleer atipi, polarite kaybı ve mitotik figür ile karakterizedir. Histolojik olarak, displazi hücresel ve yapısal atipisine göre hafif ve/veya şiddetli olmak üzere iki, yada hafif-orta-şiddetli olmak üzere üç grade'de sınıflandırılır. Safranın kesesinde tek başına yada adenoma veya karsinoma ile birlikte bulunabilir^(1,3).

Kolesterolozis, kolesterol esterleri ve trigliseridlerin subepitelial birikimi ile karakterizedir. Kolesistektomi materyallerinde % 20 oranında bulunur. Kolesterolozis hemen her zaman villöz mukozal hiperplazi ile birlikte

ve makrofajlar bu uzamış villus yapılarında bulunurlar⁽¹⁾.

Kolesistitlerde makroskopik özellikler obstrüksiyon derecesi, inflamasyon ve fibrozise bağlı olarak değişmektedir. Duvar kalınlığı değişken olup, genellikle inflamasyon şiddetine bağlı olarak artmaktadır⁽¹⁾. Kronik kolesistit ve kolesistiazis nedeniyle çıkartılan safranın kesesi materyallerinin mikroskopik incelenmesinde, metaplazi, hiperplazi, adenoma, atipik hiperplazi ve karsinoma in situ gibi malignite öncüsü çeşitli mukoza değişiklikleri görülmektedir⁽¹⁻³⁾.

Günlük rutinde en çok karşılaşılan safranın kesesi materyallerinden makroskopik özellik yoksa çoğu laboratuvarlarda boyun-gövde-fundustan birer adet olmak üzere üç örnek alınmaktadır. Biz bu çalışmada örnek sayısının artmasıyla prekanseröz epitelial lezyonların görülme sıklığında artış olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik kolesistit ve kolesistiazis nedeniyle kolesistektomi yapılan 75 olgu randomize olarak 25'erli üç gruba ayrıldı. İlk grupta safranın kesesi boyun-gövde ve fundustan birer örnek, ikinci grupta aynı yerlerden ikişer örnek alındı. Son grupta ise safranın kesesi haritalanarak materyalin tamamı takibe alındı. Tüm olgulara ait parafin bloklarından 4 µ kalınlığında kesitler yapıldı ve H&E boyalı preperatlar hazırlandı. Tüm örnekler, safranın kesesi epitelinde hiperplazi, displazi, kolesterolozis, inflamasyon varlığı açısından değerlendirildi. İnterlezyon içeren örneklerde inflamasyon hücrelerinin tipi ve yoğunluğu (yok, hafif ve şiddetli), displazi derecesi (yok, var), kolesterolozis (yok, var) not edildi. Aynı parafin bloklardan hazırlanan 4µ kalınlığındaki kesitlere histokimyasal yöntem ile mûsin profilini belirlemek için PAS/Alcain Blue (pH 2.5) ve High Iron Diamine (HID) (pH 2.5) boyaları uygulandı. Tüm örneklerde psödo-pilorik gland metaplazisi, intestinal metaplazi, varlığı araştırıldı ve değerlendirildi (yok veya var). Kaydedilen tüm sonuçlar SPSS/PC paket programı kullanılarak istatistiksel olarak



Resim 3 : Safra kesesi epitelinde displazi (HE X200 ve HE X 400).

değerlendirildi, istatistiksel değerlendirmede Chi- Square testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubunda yer alan toplam 75 olgunun 51'i (%68) kadın, 24'ü (% 32) erkek hasta idi. Kadınların yaş ortalaması 49.3, erkeklerin yaş ortalaması 54.7 idi. Kolesistektomi materyallerinin 49'unda (% 65.3) taş izlendi, 26 olguda (% 34.7) taş yoktu. Safra keselerinin 14'ünde (% 18.7) duvar kalınlığı 0.5 cm ve üstünde, 61 olguda (% 81.3) duvar kalınlığı 0.5 cm'in altındaydı.

Ellibir olguda (%68) safra kesesi epitelinde metaplazi saptandı. Bunlardan 28 olguda (% 37.3) psödopilorik gland metaplazisi, 11 olguda (%14.6) intestinal metaplazi, 12 olguda ise (% 16) psödopilorik gland ve intestinal metaplazi birlikte görüldü (Resim 1-2). Gruplar arasında metaplazi değerlendirildiğinde, ilk grupta dokuz olguda (% 17.6), ikinci grupta 20 olguda (% 39.2), üçüncü grupta 22 olguda (%43.1) metaplazi saptandı. Her üç grupta'da gruplar arasında metaplazi görülme oranında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.001$) (Tablo 1).

Safra kesesinde epitelyal hiperplazi , ilk grupta altı olgu (% 8), ikinci grupta altı olgu (% 8), üçüncü grupta 16 olgu (% 21.3) olmak üzere toplam 28 olguda (% 37.3) görüldü. Bir ve ikinci grup ile üçüncü grup arasında epitelyal hiperplazi görülme oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$).

Biz 19 olguda (% 25.3) epitelde displazi saptadık (Resim 3). İlk grupta üç olgu (% 4), ikinci grupta iki olgu (% 2.7), üçüncü grupta 14 olgu (% 18.7) displazi içermekteydi. Bir ve ikinci grupta displazi arasında fark yok iken, safra kesesinin tamamının örneklediği üçüncü grupta displazi oranı diğer iki gruptan yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 1).

İnflamasyon açısından bakıldığında, ilk grupta 16 (% 21.3), ikinci grupta 11 (% 14.7), üçüncü grupta üç olguda (%4) hafif şiddette inflamasyon görüldü. Şiddetli inflamasyon 23 olguda (% 30.7) izlendi. (İlk grupta dört olgu (% 5.3), ikinci grupta dokuz olgu (% 12), üçüncü

	Metaplazi		Displazi		Total
	Yok	Var	Yok	Var	
Grup 1	16	9	22	3	25
Grup 2	5	20	23	2	25
Grup 3	3	22	11	14	25
Total	24	51	36	19	75

Tablo 1 : Kolesistektomi materyallerinde örnek alma sıklığı ile displazi ve metaplazi görülme oranındaki dağılım

grupta ise 10 olguda (% 13.3). İlk grupta hafif şiddette inflamasyon daha fazla iken, üçüncü grupta şiddetli inflamasyon daha fazla görülmekteydi, ve birinci grupta, ikinci ve üçüncü grup arasında şiddetli inflamasyon açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p=0.003$).

Kolesterolozis 14 olguda (% 18.7) görüldü. İlk grupta yedi olgu (% 9.3), ikinci grupta iki olgu (%2.7), üçüncü grupta beş olgu da (% 6.7) kolesterolozis saptandı, ve anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

Değişkenler birbirleriyle karşılaştırıldığında inflamasyon arttıkça, metaplazi ($p<0.001$) ve epitelyal hiperplazi ($p=0.002$) görülme oranında ve duvar kalınlığında ($p<0.001$) artım saptandı. Metaplazi ile displazi, metaplazi ile epitelyal hiperplazi görülme oranında istatistiksel olarak anlam saptanmadı.

TARTIŞMA

Safra kesesinin karsinomları oldukça nadir görülen tümörlerdir ve tüm kanserlerin % 0.3 - % 0.7'ni oluştururlar ⁽⁴⁾. Genetik ve çevresel risk faktörleri karsinom gelişiminde önemlidir, ancak patogeneze tam belli değildir. Genellikle altıncı dekattan sonra görülür ⁽¹⁾. Tanısı genellikle ileri evrelerde konulan bu tümörlerde tanı zamanında sıklıkla tümör kas tabakasını geçmiştir. Erken evrede safra kesesinde küçük ya da flat epitelyal lezyonların tanınması ve biyopsi için örneklenmesi zordur. Bu nedenle cerrahi olarak çıkarılan safra kesesi materyallerinin histopatolojik incelenmesi önemlidir ⁽³⁾.

Safra keselerinde en sık psödopilorik gland metaplazisi, ikinci sıklıkta ise intestinal metaplazi görülmektedir. Duarte ve arkadaşları kendi serilerinde %95.1 antral tip metaplazi, % 58.1 intestinal metaplazi bulmuşlardır. Bu çalışmada antral ve intestinal metaplaziye 50 yaşın üstündeki olgularda daha sık rastlanmıştır, biz kendi olgularımızda metaplazi ve yaş ile anlamlı bir ilişki saptamadık ⁽⁵⁾. Tsutsumi ve arkadaşları metaplazi açısından inceledikleri 25 olguda psödopilorik gland metaplazisinin daha yaygın olduğunu ve özellikle atrofik epitelde belirgin olduğunu belirtmişlerdir ⁽⁶⁾. Bizde psödopilorik gland metaplazisini intestinal metaplaziye göre daha sık bulduk. Metaplazi ile epitelyal hiperplazi arasında bir ilişki saptamadık. Psödopilorik gland metaplazi ve intestinal metaplazinin safra kesesinde uzun süren inflamasyonlara bağlı olarak geliştiği bilinmektedir ⁽¹⁻³⁾. Bizde şiddetli inflamasyon olan olgularda metaplaziye daha sık rastladık.

Safra kesesinde papiller epitelyal hiperplazi daha seyrek görülür ve genellikle pilorik gland ve intestinal metaplaziye eşlik eder ⁽¹⁻³⁾. Tanno ve ark. pankreatikoduktal birleşme yeri hastalıklarında, epitelyal hiperplazi ile artmış hücresel proliferatif aktivitenin mukozada mutasyonlara neden olmak suretiyle kanser riskinin artırdığını belirtmişlerdir ⁽⁷⁾. Duarte ve ark. çalışmalarında, % 46.9 olguda epitelde hiperplazi saptamışlardır⁽⁵⁾. Çalışmamızda % 37.3 olguda epitelyal hiperplazi görüldü.

Epitelyal displazi yada karsinoma in situ, karsinom gelişiminde en önemli lezyonlardır ^(4,8). Bu nedenle kolesistektomi materyallerinde displazinin tanımlanması önemlidir. Çeşitli serilerde kolesistektomi materyallerinde displazi görülme oranı % 1 ile % 34 arasında değişmektedir ^(1-5, 9). Çalışmamızda % 25.3 olguda displazi izlenmekteydi. Biz özellikle tüm kesenin örneklediği grupta % 18.7 oranında displazi saptadık ve bunun diğer iki gruptan daha yüksek olduğunu bulduk.

Karsinoma ve displaziye sıklıkla metaplastik lezyonlar (intestinal ve pilorik gland) eşlik eder ⁽¹⁻⁴⁾. Ancak biz displazi sıklığı ile metaplazi görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmadık, olgu sayısının artırılması veya geniş serilerle çalışılması bu ilişkinin gösterilmesini sağlayabilir.

Değişik çalışmalarda kronik kolesistitlerdeki epitelyal değişikliklerin materyalin örnekleme ve incelenen histolojik kesit sayısı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir ^(5,10). Safra kesesinin tümü haritalanarak alınan olgularda, örnek sayısı az veya örnekleme hatası olanlara göre epitelyal lezyonların dağılımı ve sıklığı artmaktadır ⁽¹⁰⁾. Duarte ve arkadaşlarının da belirttiği gibi, rutin tek histolojik örnekleme ile displazinin saptanması ya çok az yada yetersizdir. Örnek sayısının artırılması ile displazi görülme oranı daha çok artacaktır ⁽⁵⁾.

Bizim çalışmamızda da örnekleme sayısının artırılması ile kansere öncü veya eşlik eden lezyonların saptanma oranında artış görüldü. Günlük rutinde tüm safra kesesinin örnekleme olasılığı en az 6-7 örnek alınması ve displazi saptanırsa tüm kesenin örnekleme oranının daha pratik ve yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Saul SC. Gallbladder and Extrahepatic Biliary Tree. In Stenberg SS, editor. Diagnostic Surgical Pathology. 3rd edition, Lipincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999:1629-70.
2. Albores-Saavedra J, Vardaman CJ, Vuitch F. Non-Neoplastic Polypoid Lesions and Adenomas of the Gallbladder. Pathol Annu 1993;28:145-77.
3. Sasatomi E, Tokunaga O, Miyazaki K. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings : J Hepatobiliary Pancreat Surg 2000;7:556-67.
4. Wistuba II, Gazdar AF, Roa I, Albores-Saavedra J. p53 protein overexpression in gallbladder carcinoma and its precursor lesions: an immunohistochemical study. Hum Pathol 1996; 27:360-5.
5. Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and Precursor Lesions of Gallbladder Carcinoma. Frequency, Distribution, and Probability of Detection in Routine Histologic Samples. Cancer 1973 ; 15;72:1878-84.
6. Tsutsumi Y, Nagura H, Osamura Y, Watanabe K, Yanaihara N. Histochemical Studies of Metaplastic Lesions in the Human Gallbladder. Arch Pathol Lab Med 1984 108:917-21.
7. Tanno S, Obara T, Fujii T, Mizukami Y, Shudo R, Nishino N, et al. Proliferative Potential and K-ras Mutation in Epithelial Hyperplasia of the Gallbladder in Patients with Anomalous Pancreaticobiliary Ductal Union. Cancer 1993;73:267-75.
8. Kanoh K, Shimura T, Tsutsumi S, Suzuki H, Kashiwabara K, Nakajima T, et al. Significance of contracted cholecystitis lesions as high risk for gallbladder carcinogenesis. Cancer Letters 2001;169:7-14.
9. Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. Cancer 1986;58:1702-8.
10. Albores-Saavedra J, Henson DE. Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In: Atlas of tumor pathology, 2nd series, fascicle 22. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1986.