

Safra Kesesi Karsinomlarının Histogenezi

Dr. Ayşe DURSUN, Dr. Leyla MEMİŞ, Dr. Gülen AKYOL

Özet: Bu çalışmada 1987-1992 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan safra kesesinde 13 karsinom, 2 karsinoma insitu ve 2 adenom vakalarına ait toplam 17 kolelizektomi materyali müsin profilini ortaya koyan PAS/AB pH 2,5, HID/AB pH 2,5 boyaları ile endokrin hücreleri gösteren Grimelius ve Masson Fontana teknikleriyle incelendi ve metaplastik değişikliklerin varlığı araştırıldı. Safra kesesinde metaplazi karsinomlarda ve prekanseröz lezyonlarda yüksek oranlarda görülmektedir. Bizim çalışmamızda da 13 karsinomun 9'unda, 2 karsinoma insitu vakasında da metaplazi görülmüştür. Metaplastik tipte karsinomların metaplastik değişiklik gösteren displazik mukoza ile çevrelediği izlenmiş ve metaplastik tipteki karsinomun metaplastik mukozadan geliştiği düşünülmüştür. Bütün bulguların eşliğinde metaplazinin karsinom histogenezi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Summary: THE HISTOGENESIS OF ADENOCARCINOMA OF THE GALLBLADDER

In this study, 17 cholecystectomy specimens including 13 carcinoma, 2 carcinoma in-situ and 2 adenoma cases, sent to the pathology department of Gazi University Medical School between the years of 1987-1992, were examined for the presence of metaplastic changes. The stains used for the mucine prophile were PAS/AB pH: 2,5, HID/AB pH: 2,5 and the endocrine cells were shown by applying Grimelius and Masson-Fontana technics. Metaplasia is frequently seen in carcinoma and precursor lesions of the gallbladder. We too, detected metaplastic changes in 13 carcinoma and 2 carcinoma insitu cases. The metaplastic carcinoma areas were found to be surrounded by dysplastic mucosa containing metaplastic changes and the metaplastic type carcinoma were thought to be originated from metaplastic mucosa. Regarding with all these findings, we concluded that the histogenesis of carcinoma can be related to metaplasia.

Anahtar kelimeler: Safra kesesi karsinomu, metaplazi, histogenez.

Key words: Carcinoma of gallbladder, metaplasia, histogenesis.

Normal safra kesesi mukozası tek sıra uniform kolumnar epitelden oluşmaktadır. Mukus glandları yalnızca boyun bölgesinde bulunmaktadır. Safra kesesi mukozasında müsin, yüzey epitel hücrelerinin apikal sitoplazmalarında bulunan sülfomüsin şeklindedir (1).

Safra kesesinde metaplazik değişiklik intestinal metaplazi ya da gastrik antral metaplazi şeklinde görülmektedir. Komplet intestinal metaplazi fırçamsı kenarlı absorbtif hücreler, sialomüsin

içeren goblet hücreleri, paneth hücreleri ve endokrin hücreler ile karakterli oldukça nadir görülmekteyken sialomüsin ve nötral müsin içeren goblet hücreleri ve endokrin hücrelerden ibaret inkomplet tipteki intestinal metaplazi daha sık görülmektedir. Gastrik antral metaplazi ise apikal sitoplazmalarında nötral müsin ve daha az miktarda sialomüsin ya da sülfomüsin bulunan kolumnar hücrelerle döşeli, antral glandların histolojik görünümüne sahip, endokrin hücrelerinde bulunduğu küçük glandlar (psödoplorik glandlar) ile karakterlidir (2,3,4,5). Metaplazi safra kesesi karsinomlarında sıklıkla görülmektedir (2,4,5,6). Yamamoto ve arkadaşları tümör dokusunda metaplastik değişikliklerin olup ol-

Gazi Üni. Tıp Fak. Patoloji ABD.
X. Ulusal Patoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.
3-7 Kasım 1992, Girne-KIBRIS.

mamasına dayanarak karsinomları metaplastik ve non-metaplastik olarak sınıflandırmaktadır (7,8).

Metaplazinin karsinomların prekürsor lezyonu olabilen adenom ve displazik mukozalarda da bulunması karsinom histogenezinde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (9,10,11,12).

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1987-1992 yılları arasında tanı alan safra kesesinde 13 karsinom, 2 karsinoma insitu ve 2 adenom vakası incelendi.

Kolesistektomi materyalleri açılıp %10'luk formalin solüsyonuyla tespit edilip makroskopik olara değerlendirildikten sonra lezyon ve lezyona komşu mukozaya örneklenildi. Hematoksilen-Eozin kesitlerde karsinomlar histolojik olarak sınıflandırıldı ve stage'lendirildi (13). Karsinoma in situ olan vakalarda tüm mukozaya örneklenerek invazyon olup olmadığı araştırıldı. Histolojik olarak karsinoma in situ olan vakalar papiller ve nonpapiller olarak değerlendirildi (14). Kesitlere müsün profilini ve endokrin hücreleri göstermek amacıyla asidik müsün ve nötral müsünü ortaya koyan periodic-acid schiff/Alcian Blue pH 2,5 (PAS/AB pH 2,5), sülfomüsün ve sialomüsünü gösteren High-İron Diamine/Alcian Blue pH 2,5 (HID/AB pH 2,5) boyaları ile argrophil reaksiyonu için Grimelius ve argentaffin reaksiyonu için Masson-Fontana tekniği uygulandı (15,16,17). Tüm vakalarda metaplastik değişiklikler araştırıldı.

SONUÇLAR

Safra kesesi karsinomlu 13 vakanın 9'u kadın, 4'ü erkek olup; yaş ortalaması 62,7'dir. Karsinomların 7'si polipoid, 6'sı diffüz gelişim patterni göstermekteydi.

Histopatolojik olarak 6'sı iyi diferansiye adenokarsinom, 2'si orta derecede diferansiye adenokarsinom, 4'ü az diferansiye adenokarsinom, birisi müsünöz adenokarsinomdur. Vakaların 2'si

stage II, 3'ü stage III, ikisi stage IV, 6'sı stage V idi. 4 vakada tümöre komşu mukozada displazi, 1 vakada karsinoma insitu vardı. 13 karsinom vakasının 4'ünde tümörde metaplazik değişiklikler görülmezken 9 vakada (%69,2) metaplazi saptandı (Tablo I).

Bunlardan 7'sinde intestinal metaplazi (Şekil 1,2,3), 1'inde antral metaplazi vardı (Şekil 4). Bir vakada ise intestinal metaplazi ile birlikte antral metaplazi de mevcuttu. Metaplastik ve non-metaplastik karsinomların klinikopatolojik özellikleri Tablo II'de gösterilmektedir. Metaplazi saptanmayan karsinomlardan yalnızca 1'inin (%25) displastik olmayan komşu mukozasında intestinal metaplazi görüldü. 9 metaplastik karsinomun 3'ü displazik, 1'inde karsinoma in situ saptanan toplam 5'inde (%55,5) komşu mukozalarda intestinal metaplazi ya da antral metaplazi saptandı. Komşu mukozalarında metaplazi saptanmayan 4 karsinomdan 1'inin komşu mukozası displazikti (Tablo III). Müsinöz adenokarsinom ve differansiye adenokarsinomların bir kısmının gland lümenlerindeki müsünün özellikle sialomüsün yapısında olduğu, az miktarlarda nötral müsün ve sülfomüsünün de bulunduğu izlendi. Karsinom grubu dışında çalışmamıza dahil ettiğimiz 60 yaşlarındaki kadın hastalardan biri non-papiller (Şekil 5), diğeri papiller tipteki stage I, 2 karsinoma insitu vakasında da argrophil ve argentaffin (+) hücrelerle karakterli inkomplet intestinal metaplazi görüldü. İki papiller adenom vakasında adenomatöz alanda ve komşu mukozada metaplazik odak izlenmedi (Şekil 6).

TARTIŞMA

Safra kesesinde metaplazi her ne kadar kronik kolesistitlerde görülebilse de karsinomlarda yüksek oranda bulunmaktadır (3,4). Hatta son yıllarda tümör dokusunda metaplastik değişikliklerin olup olmamasına dayanarak adenokarsinomlar metaplastik ve non-metaplastik tipte olarak sınıflandırılmaktadır (7,8,10). Yapılan çalışmalarda safra kesesi karsinomlarının %73,9 - %81,8 arasında değişen oranlarda metaplastik olduğu gözlemlenmiştir (8,10). 15 vakalık bir başka

Tablo I: Safra kesesi karsinomlu ve komşu mukozalarında münin profili ile endokrin hücrelerin dağılımı.

YAKA SAYISI	KARSİNOM										KOMŞU MUKOZA									
	TÜMÖR MÜSİNİ	PSÖDOPLOKİK GLANDLAR	GOBLET HÜCRELERİ	GRIMELLUS	MASSON FONTANA	KOLİNNAR HÜCRELER	PSÖDOPLOKİK GLANDLAR	GOBLET HÜCRELERİ	GRIMELLUS	MASSON FONTANA	TÜMÖR MÜSİNİ	PSÖDOPLOKİK GLANDLAR	GOBLET HÜCRELERİ	GRIMELLUS	MASSON FONTANA	KOLİNNAR HÜCRELER	PSÖDOPLOKİK GLANDLAR	GOBLET HÜCRELERİ	GRIMELLUS	MASSON FONTANA
1	asidik münin ve Sülfomünin	Sialomünin ve Sülfomünin	—	+	+	asidik münin	—	—	—	asidik münin	—	—	—	—	sulfomünin	—	—	—	—	—
2	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin	—	—	—	asidik münin	Sialomünin	—	—	asidik münin	Sialomünin	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin	—	sulfomünin	—	—	Sialomünin	—	—
3	—	—	—	—	—	asidik münin	—	—	—	asidik münin	—	—	—	—	sulfomünin	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	asidik münin ve nötral münin	—	—	—	asidik münin ve nötral münin	—	—	—	—	sulfomünin	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	asidik münin	—	—	—	asidik münin	—	—	—	—	sulfomünin	—	—	—	—	—
6	asidik münin	Sialomünin	—	+	+	asidik münin	—	—	—	asidik münin	—	—	—	sulfomünin	—	—	—	—	—	—
7	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin	nötral münin	+	—	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin	—	—	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin ve Sülfomünin	—	Sialomünin ve Sülfomünin	nötral münin	—	Sialomünin ve Sülfomünin	+	+
8	asidik münin	Sialomünin	asidik münin ve nötral münin	+	—	asidik münin	—	—	—	asidik münin	nötral münin	—	—	—	sulfomünin	—	—	—	+	—
9	asidik münin	Sialomünin	—	+	+	asidik münin	Sialomünin	—	—	asidik münin	—	—	—	—	sulfomünin	—	—	Sialomünin ve Sülfomünin	+	+
10	—	—	—	+	+	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin	—	—	asidik münin	—	—	—	—	sulfomünin	—	—	—	—	—
11	—	—	—	+	—	asidik münin	Sialomünin	—	—	asidik münin	—	—	—	—	sulfomünin	—	—	—	—	—
12	asidik münin	Sialomünin	—	+	+	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin	—	—	asidik münin ve nötral münin	Sialomünin ve Sülfomünin	asidik münin	Sialomünin	—	Sialomünin ve Sülfomünin	—	—	Sialomünin	—	+
13	—	—	—	—	—	asidik münin	—	—	—	asidik münin	—	—	—	—	sulfomünin	—	—	Sialomünin	+	+

Tablo II: Non-metaplastik ve metaplastik tipte karsinomların klinikopatolojik bulguları.

TIP	NON-METAPLASTİK	METAPLASTİK
VAKA SAYISI	4	9
ERKEK/KADIN ORANI	1 : 3	3 : 6
ORTALAMA YAŞ	63	62,6
KOLELİTİSİS	%50	%44,4
MAKROSKOPİK TIP		
Polipoid	1 vaka (%25)	6 vaka (%66,6)
Diffüz	3 vaka (%75)	3 vaka (%33,3)
HISTOLOJİK TIP		
İyi dif. adeno Ca	0	6 (%66,6)
Orta dif. adeno Ca	0	2 (%22,2)
Az dif. adeno Ca	4 (%100)	0
Müsinöz adeno Ca	0	1 (%11,1)
STAGE		
I	0	0
II	0	2 (%22,2)
III	1 (%25)	2 (%22,2)
IV	1 (%25)	1 (%11,1)
V	2 (%50)	4 (%44,4)

seride bu oran %60 olarak bildirilirken (5), bizim vakalarımızda %69,2'dir. Tümör dokusunda gördüğümüz metaplastik değişiklikler diğer çalışmalarda da olduğu gibi inkomplet intestinal metaplazi ve gastrik antral metaplazi şeklinde olup; bir vakada her iki tip metaplazi birlikte görüldü (5,12). Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi karsinomlarda normal mukozadaki sülfomüsinin aksine sialomüsinin hakim olduğu müsin sekresyonu olmaktadır (1,6).

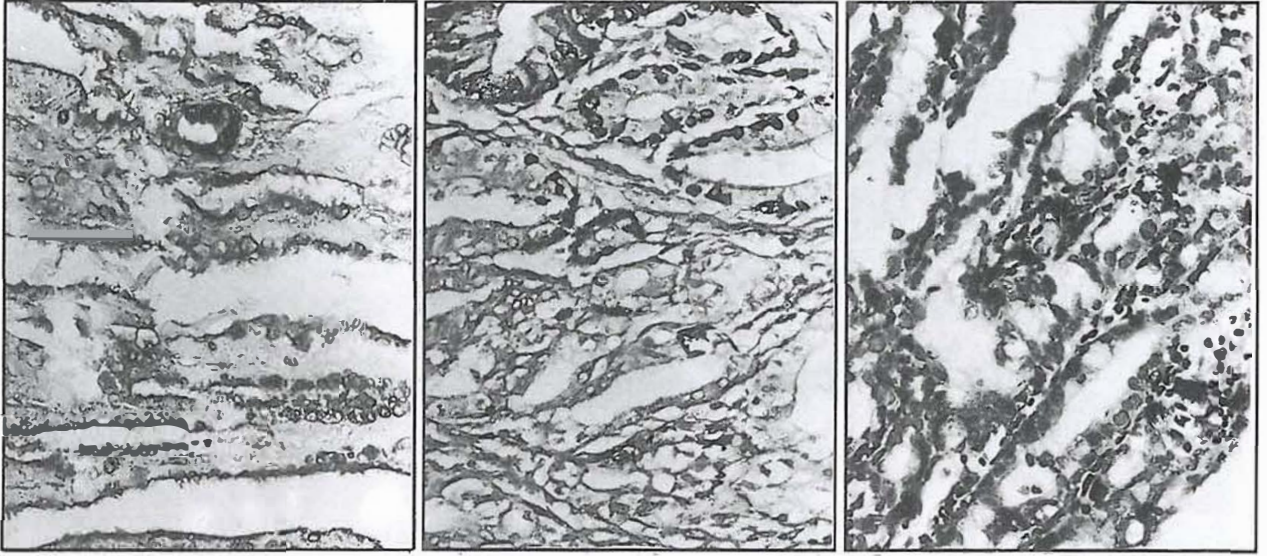
Safra kesesinde görülen hem intestinal metaplazi hem de antral metaplazi alanlarında vakalarımızdaki gibi Grimelius (+) argyrophil hücreler, Masson Fontana (+) argentaffin hücrelerden daha fazla bulunmaktadır (2). Metaplastik tipteki karsinomların komşu mukozalarında metap-

lazı olduğu, non-metaplastik tip karsinomların ise metaplazik olmayan mukoza ile çevrelediği bildirilmektedir (5,7,8,10). Bizim çalışmamızda da metaplastik tipteki karsinomların %55,5'nin komşu mukozasında metaplastik değişiklik izlenirken, non-metaplastik 4 karsinomun 3'ünün komşu mukozasının metaplastik olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular metaplastik tip karsinomların daha çok metaplastik değişiklikler gösteren epitelden geliştiğini, non-metaplastik karsinomların ise safra kesesinin olağan epitelden köken aldığını düşündürmüştür. (7,8,10). Aynı durumun mide karsinomlarında da gözlenmesi oldukça ilginçtir. İntestinal metaplazi mide karsinomlarında yüksek oranlarda bulunmakta ve hatta Lauren tarafından intestinal tip karsinoma olarak sınıflandırılan mide karsinomlarının metaplastik epitelden kaynaklandığı düşünülmektedir (18). Safra kesesi karsinomlarının prekürsörü olarak displazik lezyonlarda da metaplastik değişikliklerin olduğu bilinmektedir (5,10). Ayrıca metaplastik değişiklikler metaplastik tipteki karsinomlara komşu displastik mukozada non-metaplastik karsinomlara komşu displastik mukozaya göre yüksek oranlarda bulunmaktadır. Bu çalışmada da metaplastik tipteki karsinomi vakalarının %30,8'inde metaplazik değişikliklerle karakterli displastik

Tablo III: Safra kesesi karsinomlarında ve komşu mukozalarında benign ve displastik metaplazi (*).

	Vaka sayısı
Tümöre komşu mukozadaki antral metaplazi	2 (%15,3)
Tümör dokusunda antral metaplazi	2 (%15,3)
Tümöre komşu mukozada intestinal metaplazi	5 (%38,5)
Tümöre dokusunda intestinal metaplazi	8 (%61,5)
Tümöre komşu displastik epitelde metaplazi	4 (%30,8)
Tümöre komşu nonmetaplazik displazi	1 (%7,7)

(* Displazi grubuna hem düşük grade'li displazi, hem de karsinoma insitu dahil edilmiştir.



Şekil 1: Metaplastik tipteki bir adenokarsinomda büyük kısmı (AB +) sialomüsin içeren, arada tek tük (HID +) sülfomüsinin de bulunduğu goblet hücreleri ile karakterli intestinal metaplazi izlenmektedir. HID/AB pH: 2,5 x 200.

Şekil 2: Metaplastik tipteki adenokarsinomda argrophil hücreler. Grimelius x 200.

Şekil 3: Metaplastik tipteki adenokarsinomda argentaffin hücreler. Masson Fontana x 200.

komşu mukoza, %7,7'sinde ise metaplazi göstermeyen displastik mukoza izlenmiştir.

Metaplastik ve non-metaplastik tipteki karsinomlar arasında yaş, cinsiyet dağılımları konusunda bizim gözlediğimiz gibi anlamlı bir fark bulunmamıştır (7). İki tipin biyolojik davranışları konusunda farklı olduğu ileri sürülerek, metaplastik tipte karsinomun daha iyi prognostik özellikler (histolojik tip, differensiasyon, stage) gösterdiği belirtilmektedir (8). Öte yandan bir başka araştırmada stage ile metaplastik değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (7). Bu çalışmada metaplastik tipteki karsinomların büyük oranda polipoid ve iyi differansiye oldukları görülse de vaka sayısı stage'lemeninde dahil olduğu prognostik faktörler ile metaplazinin istatistiksel ilişkisini ortaya koymak için yeterli değildir.

Karsinoma insitu vakalarında da çalışmamızdaki 2 vakadaki gibi metaplazi görülmektedir (7,10,14). Metaplastik değişikliklerin karsinoma in situ ve infiltratif karsinom vakalarında görül-

me oranlarının farklı olmaması, metaplazinin tümörün progresyonu ile ilişkili sekonder bir fenomen olmadığını ancak tümörün köken aldığı mukozanın fenotik bir görünümü olduğunu desteklemektedir (7).

Safra kesesi karsinomlarının prekürsör lezyonu olan adenomlarda metaplazik değişiklikler görülmektedir (2,4,11). Metaplazinin bizim 2 vakamızda olduğu gibi küçük adenomlarda genellikle görülmediği ancak büyük çaptaki adenomlarda sıklıkla bulunduğu gözlenmiştir (12). Metaplazinin adenomun oluşmasından sorumlu olmadığı, sekonder olarak gelişip adenomun büyümesi ya da kanseröz değişikliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (12).

Adenom-karsinom ilişkisi üzerinde çalışan bir grup araştırmacı metaplastik tipte karsinomlarda metaplazik değişiklikler gösteren adenomatöz odaklar, non-metaplastik karsinomlarda ise olağan tipte adenom kalıntısı saptayarak non-metaplastik tipteki karsinomların bir kısmının olağan tipteki adenomdan, metaplastik tipteki karsinomların ise metaplastik tipteki bir ade-



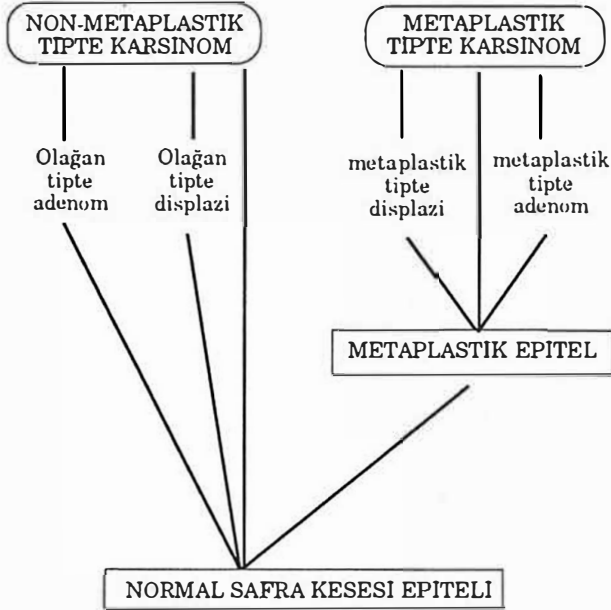
Şekil 4: Adenokarsinomda psödoplorik glandların izlendiği gastrik antral metaplazi. H. E x 40.



Şekil 5: Non papiller tipteki karsinoma insituda neoplastik hücrelerle döşeli psödostratifiye yüzey epiteli ile lamina propriada sınırlı sırt sırta dallanmalar gösteren atipik hücrelerle döşeli glandlar



Şekil 6: Papiller adenomda (HID +) sulfomüsün sekresyonu izlenmekte iken intestinal metaplazi görülmemektedir. HID/AB pH 2,5 x 40.



Şekil 7: Safra kesesi karsinomlarının histogenezi.

nomdan gelişebileceği sonucuna varmışlardır (7,11).

Metaplastik değişiklikler ile karakterli kronik kolesistit, adenom ve karsinom vakalarının büyük bir bölümünde kolelitiazis de bulunmaktadır (4,8). Taşın mukozada irritasyona neden olarak metaplastik değişiklik oluşturduğu sanılmaktadır. Benzer şekilde pankreatiko-biliyer duktus sistemindeki anomaliler sonucu pankreatik salgının reflusu safra kesesi mukozasında kronik irritasyon oluşturmak suretiyle metaplastiye neden olmakta ve bu zeminde metaplastik tipte bir karsinom gelişebilmektedir (19).

Bütün bu bulgular safra kesesinde metaplazi ve karsinom arasında değişik yollarla bağlantılı bir ilişkinin olduğunu düşündürmüştü (Şekil 7) ve metaplazinin karsinom gelişiminin başlangıç aşamasını oluşturabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Esterly J. R, Spicer S. S. Mucin Histochemistry of Human Gallbladder: Changes in Adenocarcinoma, Cystic Fibrosis and Cholecystitis. *J. Nat Cancer Inst* 40: 1-11, 1968.
2. Kozuka S, Hachisuka K. Incidence by age and sex of intestinal metaplasia in the gallbladder. *Hum Pathol* 15: 779-784, 1984.
3. Tsutsumi Y, Nagura H, Osamura Y, Watanabe K, Yanahara N: Histochemical studies of metaplastic lesions in the Human Gallbladder. *Arch Pathol Lab Med* 108: 917-921, 1984.
4. Albores-Saavedra J, Nodji M, Henson D, Ziegels-Weissman J, Mones J. M. Intestinal metaplasia of the gallbladder. *Hum Pathol* 17: 614-620, 1986.
5. Dowling G. I, Kelly J. K. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 58: 1702-1708, 1986.
6. Laitio M, Hakkinen I. Intestinal type carcinoma of gallbladder. *Cancer* 36: 1668-1674, 1975.
7. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Histogenesis of well- differentiated adenocarcinoma of the gallbladder. *Path Res Pract* 184: 279-286, 1989.
8. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Carcinoma of the gallbladder: the corelation between histogenesis and prognosis. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 414: 83-90, 1989.
9. Albores-Saavedra J, Alcantra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma: hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 45: 919-927, 1980.
10. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E. Dysplasia of the gallbladder: its histogenesis and correlation to gallbladder adenocarcinoma. *Path Res Pract* 185: 454-460, 1989.
11. Kozuka S, Tsubone M, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 50: 2226-2234, 1982.
12. Kozuka S, Masanori K, Tsubone M, Hachisuka K, Yasui A. Significance of intestinal metaplasia for the evaluation of cancer in the biliary tract. *Cancer* 54: 2277-2285, 1984.
13. Rosai J, Ackerman's Surgical Pathology. 7th ed. (Vol 1). St. Louis: Mosby, 1989, pp:748-751.
14. Albores-Saavedra J, Angeles A, Mamrique J, Henson D. Carcinoma in situ of the gallbladder: a clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol* 8: 323-333, 1984.
15. Filipe M. I, Lake B. D: Histochemistry in Pathology. Churchill Livingstone 1983 pp: 308,311.
16. Spicer S. S: Diamine methods for differentiating substances histochemically. *J Histochemistry - Cytochem* 13: 211-234, 1965.
17. Luna L. G: Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology, 3rd ed. New York-Mc Graw Hill, 1968, pp: 104.
18. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31-49, 1965.
19. Yamamoto M, Nakajo S, Tahara E, Taniyama K, Shimamoto F, Myashi N, Hayashi Y, Akiyama H, Nakai S. Mucosal changes of the gallbladder in anomalous union with the pancreatico-biliary duct system. *Path Res Pract* 187: 241-246, 1991.