

Safra Kesesi Kanserlerinde Displazi ve Nöroendokrin Diferansiyasyon

Dr. Abdullah Aydın¹,
Dr. Mehmet Şehitoğlu²

Dr. Mustafa Şahin²,

Dr. Esin Atik¹,

Dr. N. Engin Aydın¹,

Bu çalışmada 1992-1996 yılları arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 435 safra kesesi materyalinde saptadığımız 8 safra kesesi karsinomu gözden geçirildi. Mikroskopik incelemede 3 müsinöz karsinom, 3 iyi ve 1 orta diferansiye adenokarsinom ile 1 adenoskuamöz karsinom görüldü. İki olguda tümör komşuluğunda displazi saptandı. Olguların 5'i evre V, 1'i evre IV ve 2'si evre III idi. İki adenokarsinom ve 2 müsinöz karsinom olgusunda tümör hücrelerinde Kromogranin-A ile fokal pozitiflik vardı. Nöroendokrin diferansiyasyonun safra kesesi karsinomlarında prognoza etkili olmadığı bildirilmesine rağmen çalışmamızda ileri evredeki tümörler arasında Kromogranin-A ile pozitif olgu sayısı daha fazla bulundu. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1997;4(1):116-119]

Anahtar Kelimeler : Safra kesesi, karsinom, nöroendokrin diferansiyasyon, displazi

Dysplasia and neuroendocrine differentiation in gallbladder carcinomas

In this study, 8 gallbladder carcinomas among 435 cholecystectomy specimens which were examined in the Pathology Department of İnönü University Medical School, between 1992 and 1996, were reviewed. In microscopic examination, three mucinous carcinomas, three well and one moderately differentiated adenocarcinomas and one adenosquamous cell carcinoma were seen. Dysplasia was detected in two cases adjacent to tumor tissues. Five cases had stage V, 1 had stage IV and, 2 had stage III tumors. Tumor cells were focally positive for Chromogranin-A in 2 adenocarcinomas and 2 mucinous carcinomas. Although it is reported that neuroendocrine differentiation has no effect on prognosis of gallbladder carcinoma, the number of Chromogranin-A positive cases was more common in advanced stage tumors in our study. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1997;4(1):116-119]

Key Words: Gallbladder, carcinoma, neuroendocrine differentiation, dysplasia

Safra kesesi karsinomu insidansı ülkelere göre değişiklik gösterdiği gibi aynı ülke içindeki farklı etnik gruplara göre de değişmektedir. Örneğin Amerika'daki Kızılderililer'de beyaz ve zencilere göre daha sık rastlanır (1). Şili, safra kesesi kanserine bağlı ölüm oranı en yüksek olan ülkedir (2).

Safra kesesi kanseri bilier traktusun en sık, gastrointestinal sistemin de 5. sıklıkta görülen malignitesidir (3). Kolesistektomi materyallerinin histopatolojik incelenmesinde %1-2 oranında safra kesesi kanseri görülür (4).

Safra kesesi adenokarsinomlarındaki intestinal metaplazi alanlarında sıklıkla goblet hücrelerine,

¹ İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Patoloji Anabilim Dalı, Malatya

² İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya

daha az sıklıkta da (%20-50) endokrin ve paneth hücrelerine rastlanmaktadır (3,5). Bazı tümörlerde (örnek: prostat adenokarsinomu) izlenen nöroendokrin diferansiyasyonun prognozu kötü yönde etkilediği ve bu tümörlerin tedaviye dirençli olduğu bilinmektedir (6). Safra kesesi karsinomları için böyle bir durumun prognozu etkilemediği belirtilmektedir (5). Nöroendokrin hücrelere safra kesesinin diğer benign lezyonlarında da rastlanmaktadır (7). Tümör hücrelerinde epitelyal membran antijen (EMA) pozitifliği yanısıra Kromogranin pozitifliğinin de bulunması, epitelyal köken yanısıra nöroendokrin diferansiyasyonu da ortaya koymaktadır (3,5).

Bilindiği gibi safra kesesi karsinomlarının gelişiminde başlangıçta intestinal metaplazi, sonra da sırasıyla displazi ve karsinomun geliştiği bugün için kabul edilen görüştür (2,3). Bu çalışmanın amacı safra kesesi kanserlerinde displazi sıklığını, tümörün histokimyasal özelliklerini değerlendirmek ve immünohistokimyasal olarak nöroendokrin diferansiyasyonu gözden geçirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1992-1996 yılları arasında incelenen 435 safra kesesi materyalinde bulunan 8 tümör olgusuna ait Hematoksilin Eozin kesitler incelendi. Periodic Acid Schiff (PAS) ve Alcian Blue (AB) kombine boyası yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışma için 5 mikrometre

kalınlıktaki kesitler deparafinize edilerek Avidin-Biotin (Supersensitive detection system, Biogenex) yöntemiyle EMA ve Kromogranin-A boyaları ile muamele edildi. Patolojik evrelemede Nevin ve arkadaşlarının evreleme sistemi kullanıldı (8).

BULGULAR

Yukarıda belirtilen 4 yıllık sürede Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen 11.000 biyopsinin 435'i (%4) safra kesesi materyali olup bunların 8'inde (%1.8) tümör saptanmıştır. Bu olgulara ait klinikopatolojik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

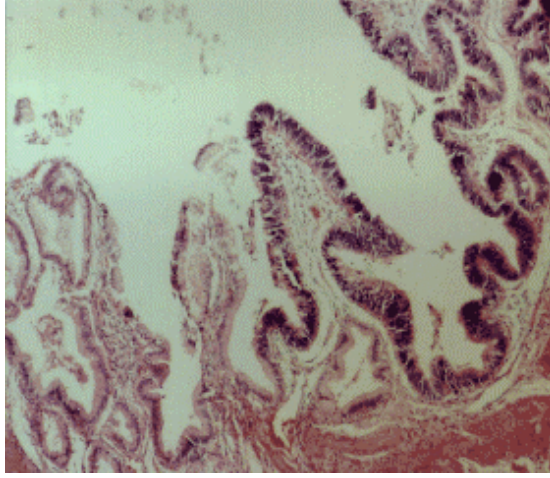
Olguların ortalama yaşı 63 (40-70) olup biri hariç hepsi kadın idi (Kadın/Erkek=7/1). Sekiz olgudan 4'ü adenokarsinom (3'ü iyi, 1'i orta diferansiye), 1'i adenoskuamöz karsinom, 3'ü müsinöz adenokarsinomdu. Olguların 5'i evre V, 2'si evre III, 1'i evre IV ve makroskobik olarak hepsi infiltratif tipte idi. Olguların 5'inde tümör fundusta, 2'sinde korpus ve fundusta, 1 olguda ise korpusta lokalize idi. İki olguda tümör komşuluğunda displazi saptandı (Resim 1). Olgulara ait parafin bloklara EMA, Kromogranin-A, PAS + AB (pH 2.5) boyaları uygulandı. Olguların hepsinde EMA ile pozitif reaksiyon görüldü. İki müsinöz adenokarsinom ve 2 adenokarsinom olgusunda Kromogranin-A ile fokal, tek hücre düzeyinde koyu sitoplazmik boyanma izlendi (Resim 2). Tümör hücrelerinin hepsinde PAS ile boyanma görülürken iki müsinöz adenokarsinom olgusunda PAS + AB

Tablo 1. Safra kesesi karsinomlu hastaların kliniko-patolojik özellikleri

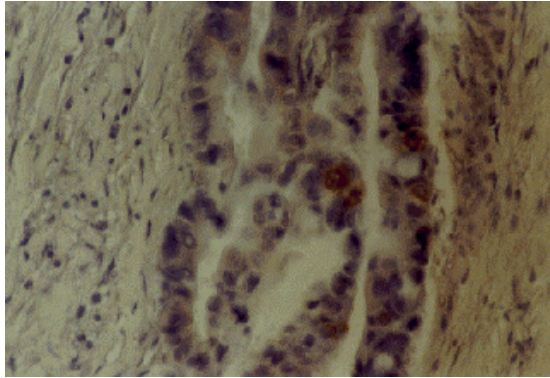
Olgu	Yaş Cins	Histolojik Tip	Evre	Makroskobik tip	Yerleşim Yeri	PAS/AB	Krg-A	EMA
1	55 / K	Adenokarsinom (orta der)	V (KC)	İnfiltratif	Fundus	+ / -	+	+
2	70 / K	Adenokarsinom (iyi dif)	V (KC)	İnfiltratif	Fundus	+ / -	-	+
3	60 / E	Adenoskuamöz karsinom	III	İnfiltratif	Fundus	+ / -	-	+
4	77 / K	Müsinöz adenokarsinom	V (KC)	İnfiltratif	Fundus	+ / +	-	+
5	65 / K	Müsinöz adenokarsinom	V (KC)	İnfiltratif	Fundus + Korpus	+ / -	+	+
6	40 / K	Müsinöz adenokarsinom	V (KC)	İnfiltratif	Fundus +Korpus	+ / +	+	+
7	65 / K	Adenokarsinom (iyi dif)	IV (LD)	İnfiltratif	Fundus	+ / -	+	+
8	70 / K	Adenokarsinom (iyi dif)	III	İnfiltratif	Korpus	+ / -	-	+

Kısaltmalar: der: derece, dif: diferansiyasyon, KC: karaciğer, LD: lenf düğümü, PAS: Periodic Acid Schiff, AB: Alcian Blue, Krg-A: Kromogranin-A, EMA: Epitelyal Membran Antijen

ile pozitif reaksiyon izlendi.



Resim 1. Safra kesesi karsinomlu bir olguda, tümöre komşu bir alanda displazi odağı görülmektedir. Sol tarafta mukoza normal olarak izlenirken, sağ tarafta bir kaç sıralı displazik hücreler izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin x 40).



Resim 2. Safra kesesi karsinomunda fokal Kromogranin-A pozitifliği. Birkaç hücrede sitoplazmik kahverengi boyanma görülmektedir (Kromogranin-A x 200).

TARTIŞMA

Safra kesesi kanserleri kötü prognoza sahip tümörlerdir ve kolesistektomi materyallerinde bizim çalışmamızda da olduğu gibi %1-2 oranında görülür (4). Bu karsinomların %90'ı 50 yaş üzerinde (ortalama 65 yaş) ve kadınlarda erkeklere göre 2-4 kat daha sık görülmektedir (1-3). Çalışmamızdaki olguların biri hariç hepsi 50 yaş üzerinde (yaş ortalaması 63) ve literatürden farklı olarak kadın erkek oranı daha yüksekti (kadın-erkek oranı 7/1).

Literatürde safra kesesi karsinomlarının yaklaşık %75'i adenokarsinom olarak bildirilmiştir, ancak olgularımızın %50'si adenokarsinoma idi. Adenoskuamöz karsinom %5-10 ve müsinöz karsinom %4-7 oranında görülmektedir (1,3). Çalışmamızda adenoskuamöz karsinom oranı literatürle uyumlu olmakla beraber müsinöz karsinom oranı (%37.5) daha fazla idi. Olgularımızın hepsinde EMA pozitif bulundu. Tümörün safra kesesindeki lokalizasyonu ve makroskopik tipi literatürle uyumluluk göstermektedir.

Normalde safra kesesi mukozasında sadece sülfomüsin vardır. Metaplazi gelişirse nötral müsin, sülfomüsin ve sialomüsin birlikte görülür. Safra kesesi karsinomlarında intestinal veya psödoplorik metaplazi bulunur (3,7). Bu nedenle iki olgumuzda AB ile reaksiyon veren sialomüsin pozitifliği metaplazi ile açıklanabilir.

Safra kesesi karsinomlarının gelişiminde sırayla metaplazi, displazi ve tümör safhalarının bulunduğu kabul edilmekte ve tümör komşuluğunda %85 oranında displastik değişiklikler olduğu belirtilmektedir (3). Çalışmamızda iki olguda (%25) tümöre komşu alanlarda displazi görülmüştür. Tümöre komşu alanlardan daha fazla doku örneği alınıp incelenirse bu oranın daha da artması beklenir. Safra kesesi karsinomlarının en sık metastaz yeri karaciğerdir (9). Bizim 8 olgumuzun 5'inde karaciğer metastazı vardı.

Safra kesesi adenokarsinomlarında endokrin hücreler görülebileceği bildirilmiştir (2,3,5). Bu durumun prognozu etkilemediği belirtilmektedir (5). Fakat muhtemelen bu hücrelerden köken alan ve çok hızlı seyir gösteren, safra kesesinin küçük hücreli karsinomları az da olsa bildirilmiştir (1,5,10). Bir nöroendokrin hücre işaretleyicisi olan Kromogranin-A ile pozitiflik gösteren 4 olgudan üçü evre V, biri evre IV idi. Kromogranin-A ile boyanmayan geri kalan 4 olgudan ikisi evre V olmasına rağmen ikisi evre III idi. Nöroendokrin özelliği olan olguların evresi negatif olanlara göre daha yüksek ise de olgu sayımızın sınırlı olması nedeniyle yorum yapmak güçtür.

Safra kesesi karsinomlarında tümöre komşu mukozada displazi ve fokal nöroendokrin hücreler bulunabilir. Nöroendokrin diferansiyasyonun safra kesesi karsinomlarında prognozu etkilemediği bildirilmesine rağmen çalışmamızda evresi yüksek

olan tümörlerde nöroendokrin diferansiyasyonun daha fazla bulunması önemlidir. Nöroendokrin diferansiyasyon ile evre arasındaki korelasyonun aydınlatılabilmesi için bu alanda geniş seriler ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Henson DE, Saavedra JA, Corle D. Carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1992; 70:1493- 97.
2. Duarte I, Llanos O, Domke H, et al. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1993;72:1878-84.
3. Saul SH. Gallbladder and extrahepatic biliary tree. In: Sternberg SS, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*, 2nd ed. New York: Raven Press 1994:1581-612.
4. Yohonda MA. Hepatobiliary cancers In: Berger DH, Feig BW, Fuhrman GM, eds. *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*. Boston: Little, Brown and Company 1995:195-223.
5. Saavedra JA, Henson DE, Sobin LH. The WHO histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Cancer* 1992;70:410-14.
6. di Santagnese PA, de Mesy Jensen KL. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Hum Pathol* 1987;18:849-56.
7. Frierson HF. Gallbladder and extrahepatic biliary system. In: Sternberg SS, ed. *Histology for Pathologists*. Raven Press. New York 1992:639-56.
8. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of Gallbladder. *Cancer* 1976;37:141-48.
9. Shirai Y, Tsukada K, Ohtani T, et al. Hepatic metastases from carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1995;75:2063-8.
10. Johnstone AK, Zuch RH, Anders KH. Oat cell carcinoma of the gallbladder. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:1009-12.

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr. Abdullah AYDIN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
44100, MALATYA
Tel: 422 3410660/1364
Fax: 422 3410728