

## BİR KEDİDE KOLANGİOSELÜLER KARSİNOM OLGUSU

M. Kemal Çiftçi<sup>1</sup>

Mustafa Ortatlı<sup>1</sup>

Sırrı Avki<sup>2</sup>

### Cholangiocellular Carcinoma in a Cat

**Summary:** In this case report, a cholangiocellular carcinoma diagnosed in a 13 years-old female cat was described. The cat, euthanased intraoperatively, was necropsied, and grossly, grayish coloured, rounded or cauliflower shaped multinodular masses sized 8-9 centimetres were observed in the liver. The same nodules were confirmed in the lungs, also. Microscopic examinations of the liver and lungs revealed that tumoral masses were originated from intrahepatic bile duct epithelial cells that orientated as commonly wide radial or rarely asinar manner. The case was classified as a cholangiocellular carcinoma.

**Key Words:** Cholangiocellular Carcinoma, Cat, Bile Duct, Liver

**Özet:** Bu raporda, 13 yaşlı, dişi bir kedide gözlenen kolangioselüler karsinom olgusu tanımlandı. İntraoperatif ötanaziye takiben nekropsisi yapılan kedinin karaciğerinde 8-9 cm büyüklüğe kadar varabilen, boz-beyaz renkte, taşkın, ortaları halif çökük, yuvarlak veya karnabahar görünüşlü, multinodüler kitleler saptandı. Aynı nodüllere metastatik olarak akciğerde de rastlandı. Gerek karaciğer ve gerekse akciğerin histopatolojik muayenesinde tümöral kitlelerin intrahepatik safra kanalı epitellerinden köken alan, geniş kordonlar ve yer yer de asiner yapılar oluşturan neoplastik hücrelerden meydana geldiği ve olgunun bir kolangioselüler karsinom olduğu tespit edildi.

**Anahtar Kelimeler:** Kolangioselüler Karsinom, Kedi, Safra Kanalı, Karaciğer

### Giriş

Kolangioselüler karsinom (kolangiokarsinom, intrahepatik safra kanalı karsinomu, safra kanalı adenokarsinomu) insan ve pek çok hayvan türünde görülebilen, genellikle intrahepatik safra kanalı epitellerinden köken alan malign bir tümördür (Bostock ve Owen, 1975; Moulton, 1978; Bettini ve Marcato, 1992; Patnaik, 1992). Kedilerde karaciğer tümörlerinin çoğunluğunu lenfomalar oluşturur, primer tümörleri ise nadirdir. Post ve Patnaik (1992)'ın bildirdiğine göre, kedilerde gözlenen primer karaciğer tümörlerinin tüm tümörlere oranını, Engle ve Brodey (1969) % 1,5 (6/395), Schmitd ve Langham (1967) % 2,3 (6/256) ve Patnaik ve ark (1975) da % 6,9 (20/289) olarak kaydetmişlerdir. Tümörün genellikle

10 yaşın üzerindeki yaşlı hayvanlarda görüldüğü ve belirgin bir ırk veya cinsiyet predispozisyonunun bulunmadığı bildirilmiştir (Moulton, 1978; Sechet ve ark, 1991; Post ve Patnaik, 1992).

Karaciğerde çeşitli lobiara dağılmış halde ve 1-12 cm büyüklüğünde olabilen tümör, sarımsı-boz veya kahvemsı-gri renklerde, sert kıvamlı ve bazılarının ortası nekrotik, yuvarlak, oval veya fungiform yapıllı multiple odaklar halindedir (Bostock ve Owen, 1975; Allen ve ark, 1985; Munro ve Youngson, 1996). Bazen de kitleler az sayıda, solid ve çok daha büyüktür (Hayes ve ark, 1983; Kelly, 1985; Bettini ve Marcato, 1992). Bu durumda tümörün ortası genellikle nekrotik, kanamalı veya kistik bir hal alır ve karaciğer oldukça büyür. Miller ve ark (1985), 19 yaşında, dişi bir kutup ayısında 20-30 cm bü-

Geliş Tarihi: 27.10.1997

1. S.Ü. Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, KONYA.

2. S.Ü. Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, KONYA.

yüklüğe ve 5,5 kg ağırlığa varabilen kolangioselüler karsinom tespit etmişlerdir. Tümör kitlelerin karaciğer dokusunun % 50'sinden fazlasını istila ettiği de bildirilmiştir (Munro ve Youngson, 1996). İnvaziv özelliği nedeniyle tümörün her zaman belirgin bir sınırı bulunmayabilir (Moulton, 1978).

Tümör, safra kanalı epitellerine benzeyen, parlak homojen veya bazen granüler eozinofilik sitoplazmalı, kübik veya silindirik hücrelerden oluşur. İyi diferansiye tümörlerde neoplastik hücreler düzenli, küçük asinuslar şekillendirir ve bunlarda sağlam dokuya invazyon yoktur. Bu tip, daha çok adenom benzeri bir yapı göstermesine rağmen potansiyel bir maligniteye de sahiptir (Moulton, 1978). Orta derecede diferansiye tümörlerde ise asinuslar fazla belirgin değildir veya anaplastik özellikteki hücreler kordonlar oluşturacak tarzda dizilirler. Hücrelerde ve asinusların lümeninde safra yoktur, fakat genellikle bol miktarda musin bulunmaktadır, bazen bez yapılar genişler veya kistik bir hal alır (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Kelly, 1985). Az diferansiye tümörler ise çevre karaciğer dokusuna invaze olarak parankimi nekroza uğrattırır. Tümör hücrelerinin çekirdekleri hiperkromatik, veziküler ve farklı büyüklükte olup çekirdekçik ise iri ve belirgindir (Bostock ve Owen, 1975; Ponomarkov ve Mackey, 1976; Moulton, 1978; Patnaik, 1992). Mitotik figürler bol miktarda görülebilir. İnvaziv tümörlerin büyük çoğunluğu transperitoneal yolla peritona, mezenterium ve barsak duvarına, lenfatiklerde lenf düğümlerine ve hematojen yolla da başta akciğer olmak üzere böbrekler, dalak, tiroid, böbrek üstü bezi, kemik iliği gibi organlara metastaz yapabilmektedir (Moulton, 1978; Rao ve Acharjyo, 1987; Dakshinkar ve ark, 1990; Sechet ve ark, 1991).

Bu tümörün kedilerdeki etiyolojisi hakkında kesin bir bilgi yoktur. Kedi, köpek ve insanlardaki safra kanalı tümörleri için öncelikle, bir karaciğer trematodu olan *Clonorchis sinensis* düşünülmektedir (Moulton, 1978; Hayes ve ark, 1983). Ayrıca o-aminoazotoluene ve insektisit amaçlı kullanılan sülfid bileşiği aramite'in uzun süreli verilmesi kolangioselüler karsinoma yol açmaktadır (Moulton, 1978). İnsanlarda ise bu tür tümörlerin büyük çoğunluğundan safra taşları sorumlu tutulmaktadır (Cotchin, 1959; Kurashina ve ark,

1988). Fakat köpeklerde safranin bileşimi taş oluşumuna elverişli olmadığı için daha çok ırk hassasiyeti, çevresel toksinler ve kimyasal maddeler, safra veya bakteri ürünlerinin muhtemel kokarsinojen etkisi ve nitrosamine gibi karsinojen maddeler ileri sürülmektedir (Hayes ve ark, 1983). Yine insan ve laboratuvar hayvanlarında kronik hepatitise neden olan hepatitis B virus, Woodchuck hepatitis virus ve aflatoksinler gibi mikotoksinler hepatobiliyer tümörlere sebep olarak gösterilmektedir (Miller ve ark, 1985; Roth ve ark, 1985; Munrou ve Youngson, 1996).

Kolangioselüler karsinomun kedilerdeki sözü konusu önemi ve ülkemizde daha önce bildirilmemiş olması dikkate alınarak, olgunun tanımlanması uygun görülmüştür.

### Olgunun Tanımı

Çalışmanın materyalini S.Ü. Veteriner Fakültesi kliniklerine halsizlik, iştahsızlık ve solunum güçlüğü şikayetleriyle getirilen 13 yaşında, dişi bir kedi oluşturdu. Klinik muayene sonucu, abdominal kavitede sağlı sollu ceviz büyüklüğünde, katı-esnek kitleler tespit edildi. Yapılan radyolojik ve ultrasonografik kontrollerde abdominal kavitedeki bu kitlelere ek olarak akciğerlerde bilateral massif opak alanlar gözlemlendi. Diagnostik laparotomi uygulanan vakada karaciğerde yoğun neoplastik odaklar belirlenmesi üzerine intraoperatif ötanaziye karar verilerek sistemik nekropsisi yapıldı. Nekropsisi sonucunda karaciğerin tüm loblarına dağılmış halde 1-2 cm'den, 8-9 cm büyüklüğe kadar varabilen, karaciğer yüzeyinden oldukça taşkın, boz-beyaz renkte, multinodüler, ortası hafif çökük ve göbekli bir yapısı olan, yuvarlak veya karnabahar görünüşlü kitleler gözlemlendi (Şekil 1). Bu kitleler nedeniyle karaciğerin oldukça büyüdüğü ve 547 gr ağırlığa ulaştığı belirlendi. Yer yer kistik yapılar gösteren tümör kitlelerin kesit yüzü de boz-beyaz renkteydi, ayrıca bazen nekrotik veya hemorajik bölgeler de içermekteydi. Çevresinde belirgin bir kapsül görülmeyen nodüllerin karaciğer dokusuna doğru sıkça uzantılar yaptığı gözlemlendi. Karaciğer dokusu bütünlüğünü kaybetmiş, girintili-çıkıntılı, nodüler bir hal almıştı. Benzeri şekildeki tümör kitlelere metastatik nodüller halinde akciğerde de rastlandı (Şekil 2).



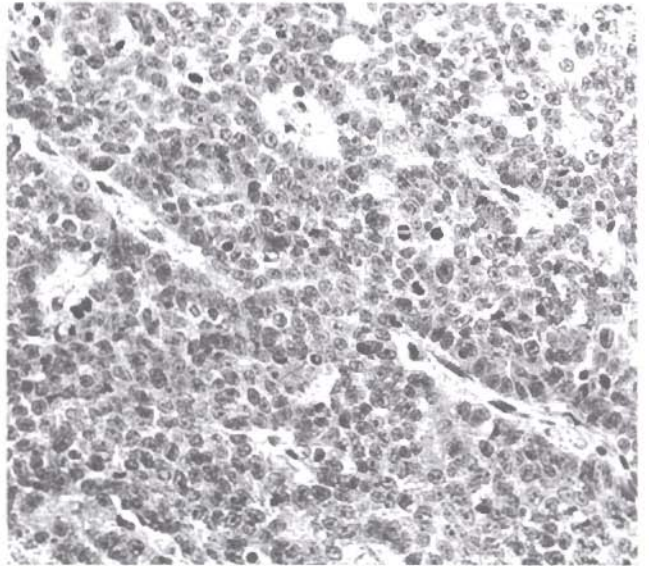
Şekil 1. Kolangioselüler karsinom. Karaciğerde boz-beyaz renkte, göbekli, multinodüler tümöral kitleler.



Şekil 2. Kolangioselüler karsinom. Karaciğerde (k) primer, akciğerde (a) ise metastatik tümöral kitleler.

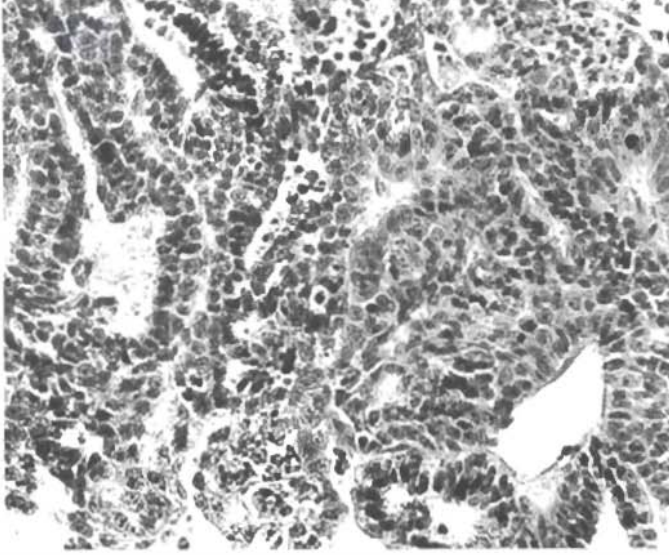
Mikroskopik incelemelerde tümöral kitlelerin, geniş kordonlar şekillendiren ince granüllü, parlak eozinofilik sitoplazmalı, kübik hücrelerden meydana gelmiş olduğu dikkati çekti. Çekirdekler genellikle yuvarlak veya oval, hiperkromatik görünümlü olup çekirdekçik belirgindi. Neoplastik hücrelerde, özellikle tümörün uç kısmına yakın bölgelerde, bol miktarda mitotik figürler vardı (Şekil 3). Hücrelerde anizozitozis ve anizonükleozis ile birlikte, sağlam karaciğer dokusuna invazyon da gözlenmekteydi.

Hücre kordonları arasında ince ve zayıf bir bağ dokusu stroması mevcuttu. Bazı bölgelerde ise geniş hücre kümeleri arasında kistik yapılar şekillenmiş olup içleri, dejenere-nekrotik hücre artıkları ve eozinofilik bir kitle ile doluydu. Küçük asinuslar oluşturan hücreler epitel tarzında yan yana dizilerek bir lümen teşkil etmişler, diğer hücreler ise bunlar arasında gelişigüzel tarzda yerleşmişlerdi (Şekil 4). Bununla birlikte, asiner yapıların görüldüğü alanlar çok nadirdi ve daha ziyade çeşitli yönlerde doğru uzanıp birbirleriyle bağlantılar yapan düzensiz bantlar veya hücre kümeleri mevcuttu. Bu kümelerin orta kısmındaki hücreler oldukça soluk boyanmış, geniş sitoplazmalı ve veziküler çekirdekliydi. Bazı bölgelerde bu hücrelerin dejenere-nekrotik olduğu ve eriyerek kistik yapılar şekillendirdiği gözlemlendi.



Şekil 3. Kolangioselüler karsinom. Neoplastik hücrelerde mitotik figürler. H.E. x 330.

Tümör kütlesi içerisinde safra görülmezken, hepatositlerde ve sinuzoidlerde birikmiş halde safra pigmentleri dikkati çekti. Karaciğer dokusunda, invazyon görülen bölgelerde hepatositlerde nekroz, diğerlerinde hafif hidropik dejenerasyon ile yer yer fokal nekrozlar ve nötrofil lökosit infiltrasyonları gözlemlendi. Akciğerdeki nodüllerin histopatolojisinde de karaciğerdeki ile aynı özellikleri taşıyan, infiltratif tabiatlı kordonlar halinde neoplastik yapılar tespit edildi.



Şekil 4. Kolangioselüler karsinom. Neoplastik hücrelerce oluşturulan asiner yapılar ve lümen oluşumları. H.E. x 300.

### Tartışma ve Sonuç

Kelly (1985), hepatobilier tümörlerin lenfomalardan sonra kedi, sığır, koyun ve köpeklerde belki de en sık görülen visseral tümörler olduğunu bildirmektedir. Patnaik (1992) ise, kedilerde primer karaciğer tümörlerinin % 53'ünü intrahepatik kolangioselüler karsinomun oluşturduğunu ifade etmiştir. Ayrıca, Post ve Patnaik da (1992) non-hematopoitik karaciğer tümörü bulunan 21 kedi üzerinde yaptıkları çalışmada, 6 kedide (% 28,5) kolangioselüler karsinom bulunduğunu tespit etmişlerdir. Literatür verilerinden (Cotchin, 1959; Bastianello, 1983; Chooi ve Little, 1987; Regnier ve Pieraggi, 1989; Sechet ve ark., 1991), kedilerde primer karaciğer tümörlerinin en önemlisi olduğu anlaşılan kolangioselüler karsinomun, incelenemediği kadarıyla ülkemiz kedilerinde görüldüğüne dair bir kayda rastlanılmamıştır. Yalnız köpeklerde sadece iki olgu kaydedilmiştir (Berkin ve Alçıdır, 1986; Sönmez ve Özbilgin, 1997).

Post ve Patnaik (1992), kolangioselüler karsinom belirtenen 6 kedinin hepsinin de 10 yaş ve daha üstünde (ortalama 12,5 yaş) olduğunu kaydetmişlerdir. Ayrıca Sechet ve ark. (1991) 13 yaşlı,

Chooi ve Little (1987) de 16 yaşlı bir kedide bu tümörü gördüklerini bildirmektedirler. Sunulan olguda da kedinin 13 yaşında oluşu, tümörün görülme yaşı açısından literatür bilgilerini doğrulamaktadır. Bunun dışında, Moulton (1978) belirgin bir ırk veya cinsiyet predispozisyonunun bulunmadığını bildirirken, Post ve Patnaik (1992) ise Schmidt ve Langham (1967)'in aksine tümörü daha çok erkek kedilerde gördüklerini kaydetmişlerdir. Ayrıca, Chooi ve Little (1987) erkek, Regnier ve Pieraggi (1989) ise dişi bir kedide bu tümörü belirlediklerini rapor etmişlerdir. Bu olguda da kedi her ne kadar dişi ise de, buradan cinsiyet konusunda kesin bir sonuç çıkarmak doğru değildir. Öte yandan, insan ve köpeklerde kolangioselüler karsinomun en çok dişilerde gözlemlendiği ve hormonal etkiler ile safra kanalı hiperplazilerinin tümör patogeneziinde etkili olabileceği bildirilmektedir (Kurashina ve ark., 1988; Post ve Patnaik, 1992). Olgunun hikayesi ve gelişimi hakkında yeterli bilgi alınamadığından, etiyolojisi ile ilgili bir fikir edilememiştir.

Makroskobik görünümü itibarıyla söz konusu tümör, tek bir kitle olarak veya nodüler lezyonlar halinde gruplandırılmaktadır (Moulton, 1978; Kelly, 1985; Patnaik, 1992). Bununla birlikte, tümörlerin insan ve köpeklerde görüldüğünün aksine kedilerde daha çok nodüler halde ve genellikle tüm loblara dağılmış olarak bulunduğu kaydedilmektedir (Sechet ve ark., 1991; Patnaik, 1992). Ayrıca, klinik bulguların son dönemlerde ortaya çıkması nedeniyle, teşhis edildiği anda tümörün genellikle oldukça büyük ebatlara varmış olabileceği bildirilmektedir (Bostock ve Owen, 1975). Bu bilgilere uygun olarak söz konusu olguda da tümör kitleleri tüm karaciğer dokusuna nodüler tarzda yayılarak, 8-9 cm büyüklüğüne kadar ulaşanları vardı. Ayrıca tümör kitlelerinin boz-beyaz renkte, taşkın, ortalan hafif çökük, yuvarlak veya karnabahar görünümlü oluşu gibi makroskobik özellikleri de önceki literatür verileriyle (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Moulton, 1978; Allen ve ark., 1985; Kelly, 1985; Munro ve Youngson, 1996) uygunluk göstermekteydi.

Kolangioselüler karsinom histopatolojik görünümüne göre; iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye olarak değerlendirilebilmektedir (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Moulton,

1978; Kelly, 1985). Sunulan olguda da safra kanalı epitellerinden köken aldığı belirlenen pleomorfik hücrelerin genellikle gelişigüzel dizilerek, düzensiz kordonlar şekillendirdiği, yer yer nekrozlar ve kistik yapıların olduğu ve ayrıca çok sayıda mitotik figürle birlikte tümör odaklarının büyük oranda karaciğer dokusuna invaze oldukları tespit edildi. Ayrıca, akciğer dokusundaki, makroskobik ve mikroskobik yönden karaciğerdekiler ile aynı özelliklere sahip metastatik tümör odaklarının belirlenmiş olması nedeniyle olgunun az diferansiye kolangioselüler karsinom olduğu anlaşıldı. Nitekim araştırmacılar da (Moulton, 1978; Allen ve ark., 1985; Rao ve Acharjyo, 1987; Regnier ve Pieraggi, 1989; Dakshinkar ve ark., 1990) bu tür invaziv tümörlerin başta lenf düğümleri ve akciğerler olmak üzere çeşitli organlara transperitoneal, lenfojen ve hematojen yollarla metastazlar yaptığını bildirmişlerdir. Patnaik (1992) da kedilerde kolangioselüler karsinomların % 80'inin metastaz yaptığını, fakat insan ve köpeklerde bu oranın daha yüksek olduğunu kaydetmiştir.

Kelly (1985) kolangioselüler tümörlerin tipik makroskobik yapısı ve mikroskobik görünümü itibarıyla, hepatoselüler orijinli tümörlerden kolayca ayırdedilebileceğini bildirmektedir. Buna göre tümörün multiple nodüler yapısı, tümör kitlelerinin sertliği, ihtiva ettiği stroma miktarına göre değişen beyazımsı rengi ve özellikle üzerindeki kapsulanın çökmesine bağlı oluşan tipik göbekli görünümü ayırt edici özelliklerdir. Sunulan olgunun da melastazik özelliğiyle birlikte, söz konusu tipik makroskobik görünümü ve yukarıda kaydedilen, literatürlere uygun mikroskobik bulguları doğrultusunda kolangioselüler karsinom olduğu belirlenmiş ve kedilerde ilk kez bildirilmek suretiyle ülkemiz literatür verilerine katkıda bulunabileceği kanısına varılmıştır.

### Kaynaklar

Allen, J.L., Martin, H.D. and Crowley, A.M. (1985). Metastatic cholangiocarcinoma in a Florida sandhill crane. *JAVMA*, 18, 711, 1215.

Bastianello, S.S. (1983). A survey on neoplasia in domestic species over a 40-years period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. VI. Tumours occurring in

dogs. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 50, 199-220.

Berkin, Ş ve Alçıgır G. (1986). 1973-1984 periyodunda incelenen 523 köpeğin postmortem bulguları üzerinde survey çalışma. *A.Ü. Vet. Fak. Derg.*, 33, 1, 153-164.

Bettini, G. and Marcato, P.S. (1992). Primary hepatic tumours in cattle. A classification of 66 cases. *J. Comp. Path.*, 107, 19-34.

Bostock, D.E. and Owen, L.N. (1975). Neoplasia in the cat, dog and horse. Chapter 10: The Liver and Pancreas, pp.119-125, Wolfe Medical Publications Ltd., London.

Chooi, K.F. and Little, P.B. (1987). Immunoblastic lymphoma and cholangiocarcinoma in a cat. *Vet. Rec.*, 120, 578-579.

Cotchin, E. (1959). Some tumours of dogs and cats of comparative veterinary and human interest. *Vet. Rec.*, 71, 45, 1040-1054.

Dakshinkar, N.P., Sapre, V.A., Dhakate, M.S., Pathak, V.P. and Paikne, D.L. (1990). Cholangiocellular carcinoma in a dog. *Indian Vet. J.*, 67, 6, 569.

Engle, G.C. and Brodey, R.S. (1969). A retrospective study of 395 feline neoplasms. *J.Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 5, 21-31., Alındı: Post, G. And Patnaik, A.K. (1992). Non-hematopoietic hepatic neoplasms in cats: 21 cases (1983-1988). *JAVMA*, 201,7,1080-1082.

Hayes, H.M., Morin, M.M. and Rubenstein, D.A. (1983). Canine biliary carcinoma: Epidemiological comparisons with man. *J. Comp. Path.*, 93, 99-107.

Kelly, W.R. (1985). The Liver and Biliary System. In: "Pathology of Domestic Animals" Ed. K.V.F. Jubb, P.C. Kennedy and N.Palmer, Vol.2, 3rd ed., 239-312, Academic Press, London.

Kurashina, M., Kozuka, S., Nakasima, N., Hirabayasi, N. and Ito, M. (1988). Relationship of intrahepatic bile duct hyperplasia to cholangiocellular carcinoma. *Cancer*, 61, 2469-2474.

Miller, R.E., Boever, W.J., Thomburg, L.P. and Curtis-Velasco, M. (1985). Hepatic neoplasia in two polar bears. *JAVMA*, 187, 11, 1256-1258.

Moulton, J.E. (1978). Tumors of the pancreas, liver, gall bladder and mesothelium. In: "Tumors in Domestic Animals" 2nd ed., 273-287, Üniv. of Calif. Press, London.

Munro, R. and Youngson, R.W. (1996). Hepatocellular tu-

mours in roe deer in Britain. *Vet. Rec.*, 138, 542-546.

Patnaik, A.K. (1992). A morphologic and immunocytochemical study of hepatic neoplasms in cats. *Vet. Pathol.*, 29, 405-415.

Patnaik, A.K., Lui, S.K., Hurvitz, A.I., et al. (1975). Non-haematopoietic neoplasms in cats. *J.Natl. Cancer Inst.*, 54,855-860., Alındı: Post, G. And Patnaik, A.K. (1992). Nonhematopoietic hepatic neoplasms in cats: 21 cases (1983-1988). *JAVMA*, 201,7,1080-1082.

Ponomarev, V and Mackey, L.J. (1976). Tumors of the liver and biliary system. *Bulletin of WHO*, 53, 2-3, 187-194.

Post, G. And Patnaik, A.K. (1992). Nonhematopoietic hepatic neoplasms in cats: 21 cases (1983-1988). *JAVMA*, 201,7,1080-1082.

Rao, A.T. and Acharjyo, L.N. (1987). Intrahepatic bile duct carcinoma in a tigress. *Indian Vet. J.*, 64, 247.

Regnier, A. And Pieraggi, M.T. (1989). Abnormal skin fragility in a cat with cholangiocarcinoma. *J. Small Anim. Pract.*, 30, 419-423.

Roth, L., King, J.M., Hombuckle, W.E., Harvey, H.J. and Tennant, B.C. (1985). Chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma associated with persistent Woodchuck Hepatitis Virus Infection. *Vet. Pathol.*, 22, 338-343.

Schmidt, R.E. and Langham, R.F. (1967). A survey of feline neoplasms. *JAVMA*, 151, 1325-1328., Alındı: Post, G. And Patnaik, A.K. (1992). Nonhematopoietic hepatic neoplasms in cats: 21 cases (1983-1988). *JAVMA*, 201,7,1080-1082.

Sechet, B., Regnier, A., Diquelou, A., Delverdier, A. Et Delverdier, M. (1991). Tumeur hepaticque primaire chez un chat: discussion a propos d'un cas de cholangiocarcinome. *Revue Med. Vet.*, 142, 12, 877-880.

Sönmez, G. ve Özbilgin, S. (1997). Bir köpekte kolangiosellüler karsinom. *Vet.Bil. Derg.*, 13, 1, 139-145.