

BİR KÖPEKTE KOLANGIOSELLÜLER KARSİNOM

Gürsel Sönmez¹

Selda Özbilgin¹

Cholangiocellular Carcinoma in a Dog

Summary: In this report, a case of cholangiocellular carcinoma in a 4 - year - old, male, mongrel retriever is described. In the necropsy, numerous neoplastic masses, grey - white colored, firm, 0,5 - 4 cm in diameter were seen both on the serosal and cut surfaces of the liver. Additionally, metastases were observed in the portal lymph nodes, omentum, diaphragm and spleen. Microscopically, tumor cells were generally arranged in to form ductular or glandular structures lined by mucin secreting cuboidal or columnar epithelium.

Key words : Cholangiocellular carcinoma, dog.

Özet: Bu raporda, 4 yaşlı, erkek, melez bir av köpeğinde kolangiosellüler karsinom olgusu tanımlanmaktadır. Nekropside, karaciğerin hem dış hem de kesit yüzünde, gri - beyaz renkte, sert ve çapları 0,5 - 4 cm arasında değişen çok sayıda tümöral kitleler gözlemlendi. Ayrıca portal lenf düğümleri, omentum, diafragma ve dalakta metastazlara rastlandı. Mikroskopik olarak tümörün çoğunlukla bez veya kanal yapısı gösteren ve müsin salgılayan kübik ve silindirik epitel hücrelerinden oluştuğu belirlendi.

Anahtar kelimeler : Kolangiosellüler karsinom, köpek.

Giriş

Kolangiosellüler karsinom (Kolangiokarsinom, Kolangioadenokarsinom) intrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden köken alan malign bir tümördür (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Moulton, 1978; Kelly, 1985). Bu tümör en fazla köpeklerde (Straffus, 1976; Marler ve ark., 1977; Hayes ve ark., 1983; Dakshinkar ve ark., 1990; Krotje ve ark., 1990), daha az olarak ta kedi (Mc Clure ve ark., 1977; Post ve Patnaik, 1992; Lawrance ve ark., 1994), at (Mueller ve ark., 1992), sığır (Straffus ve ark., 1973) ve koyunlarda (Lofstedt ve ark., 1988) bildirilmiştir.

Safra kanalı kanserleri, oldukça nadir olarak duktus hepatikus, duktus sistikus ve duktus koledokus gibi ekstrahepatik safra kanallarından da gelişebilirse de (Patnaik ve ark., 1981; Hayes ve ark., 1983), çoğunlukla intrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden köken alırlar (Marler ve ark., 1977; Patnaik ve ark., 1981; Hayes ve ark., 1983; Lofstedt ve ark., 1988). Hayes ve ark. (1983), köpeklerde tespit edilen 77 safra kanalı kanserinden 61'inin intrahepatik (kolangiokarsinom), 16'sının ise ekstrahepatik safra kanalı orijinli olduklarını kaydetmişlerdir. Aynı araştırmacılar bu

tümörün oluşumunda cinsiyetin rolü olmadığını ve diğer ırklara oranla Labrador av köpekleri ve melez köpeklerde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir.

Tümöre çoğunlukla 6 yaşın üzerindeki köpeklerde rastlandığı ve yaşla birlikte insidensin arttığı kaydedilmiştir (Strafuss, 1976; Moulton, 1978). Strafuss (1976), incelediği 1664 tümörlü köpeğin 14'ünde safra kanalı kanseri teşhis etmiş ve bu köpeklerin 8 - 17 yaşlar arasında (ortalama 11,4 yaş) olduğunu bildirmiştir.

Metastazik özelliği oldukça yüksek olan kolangiosellüler karsinomlar çoğunlukla portal lenf düğümleri, periton ve akciğerlere metastaz yapar (Strafuss, 1976; Moulton, 1978; Patnaik ve ark., 1981; Kelly, 1985). Ayrıca metastazlara dalak (Strafuss, 1976; Marler ve ark., 1977; Moulton, 1978), böbrek (Strafuss ve ark., 1973; Strafuss, 1976; Marler ve ark., 1977; Lofstedt ve ark., 1988), adren (Strafuss, 1978; Moulton, 1978), kalp (Lofstedt ve ark., 1988), mediastinal ve mezenterial lenf düğümleri (Strafuss, 1976; Moulton, 1978), tiroid (Moulton, 1978), pankreas (Strafuss, 1976), kemik iliği (Moulton, 1978), göz (Strafuss, 1976) ve vertebralarda da (Marler ve ark., 1977) rastlandığı bildirilmiştir.

İncelenebilen literatürlerde, ülkemizde, A.Ü.

Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 1973 - 1984 yıllarını kapsayan ve 523 köpeğin post - mortem bulgularının değerlendirildiği survey çalışmada (Berkin ve Alçıgır, 1986) kaydedilen bir olgu dışında kolangiosellüler karsinom hakkında bir raporun bulunmaması nedeniyle bu olgunun yaygınlaşması uygun bulunmuştur.

Sunulan raporda, bir köpekte saptanan kolangiosellüler karsinom olgusu makroskopik ve mikroskopik bulgularıyla tanımlanmaktadır.

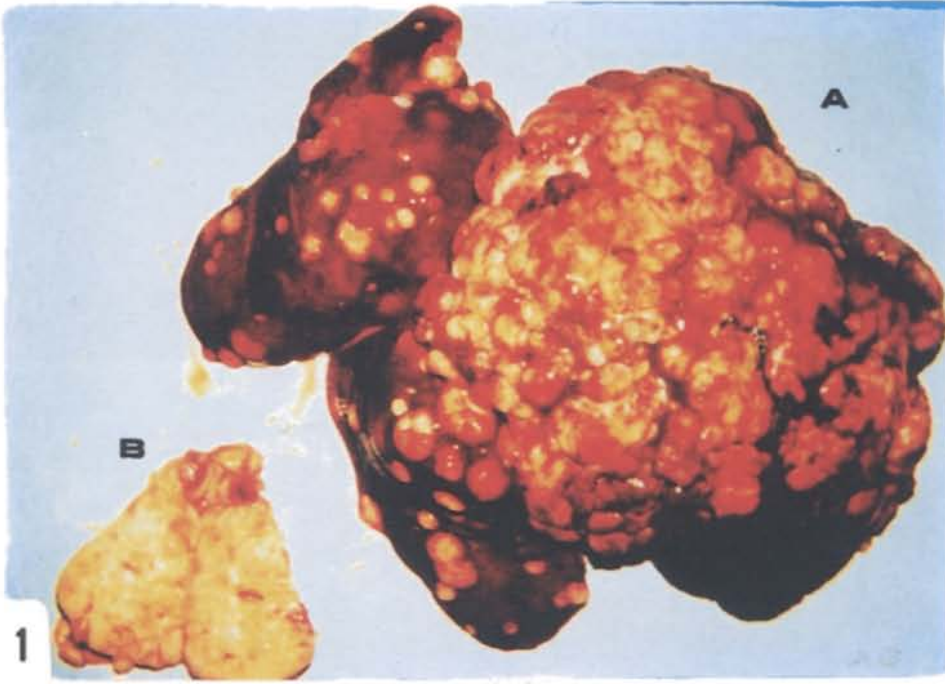
Olgunun Tanımı

Materyal 4 yaşlı, erkek, melez bir av köpeği olup, Patoloji Anabilim Dalına hayvan sahibi tarafından ölü olarak getirildi. Yapılan sistematik nekropsi sonucunda, karaciğer, portal lenf düğümleri, diafragma, omentum ve dalakta çeşitli büyüklüklerde tümöral oluşumlar görüldü. Tümöral kitlerden ve iç organlardan alınan doku örnekleri %10' luk formalin'de tepit edildi. Hazırlanan parafin bloklar 5 - 6 mikron kalınlığında kesilerek Hematoxylin - Eosin, gerekli görülen kesitler ise ayrıca van Gieson, Periodic Acid Schiff ve Mayer's mucicarmine metodlarına göre boyanarak ışık mikroskopunda incelendi (Luna, 1968).

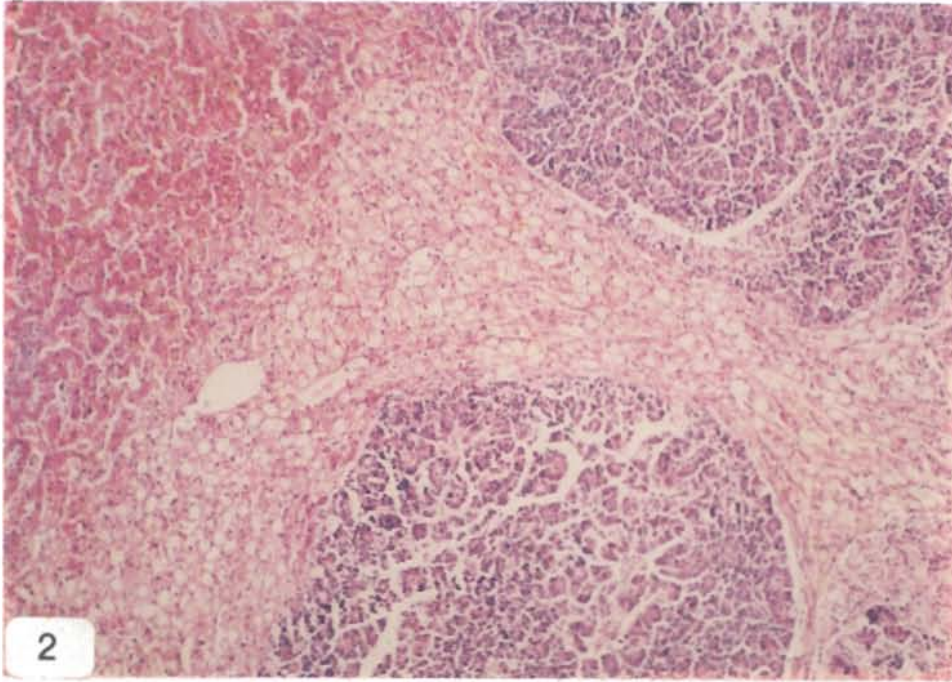
Makroskopik Bulgular : Post - mortem incelemede, karın boşluğunda yaklaşık 3 - 3,5 l miktarında kanlı bir sıvı dikkati çekti. Karaciğerin gerek dış yüzeyinde gerekse kesit yüzünde gri - beyaz renkte, sert ve çapları 0,5 - 4 cm arasında değişen multifokal neoplastik oluşumlar görüldü. Tümöral lezyonlar Lobus hepatis dexter ve sinister'lerin medial loblarında daha yaygın olarak şekillenmişti. Karaciğerin dış yüzündeki tümöral kitlelerin ortaları çukur olup, göbekenme gösteriyordu. Yaklaşık 2 kg olarak tartılan ve dış yüzü oldukça kaygan olan karaciğer, şekillenen neoplastik oluşumlar nedeniyle kaba nodüler bir görünüm sergiliyordu (Şekil 1A). Tümöral kitlelerin kesit yüzleri lobüllü olup, kesit yüzünden sızan berrak, parlak ve yapışkan bir sıvı (mukus) nedeniyle nemli ve kaygan bir durumdaydı. Portal lenf düğümleri metastazik odaklar nedeniyle büyümüş olup, kesit yüzleri gri - beyaz renkte ve farklı büyüklüklerde nodüllerle lobulasyon gösteriyordu (Şekil 1B). Dolu ve gergin bir durumda olan safra kesesine tazyik yapıldığında güçlükle de olsa safra kanalının duodenuma akışının sağlanabildiği gözlemlendi. Diafragmanın üzerindeki pariyetal periton ve omentum üzerinde de çapları 1 cm'ye varan çok sayıda nodüllere rastlandı. Ayrıca dalağın kesit yüzünde, merkeze yakın olarak yer-

leşmiş ve dışı doğru hafif çıkıntı yapan gri - beyaz renkte, 0,5 - 1 cm çapında 3 adet nodülün varlığı da dikkati çekti.

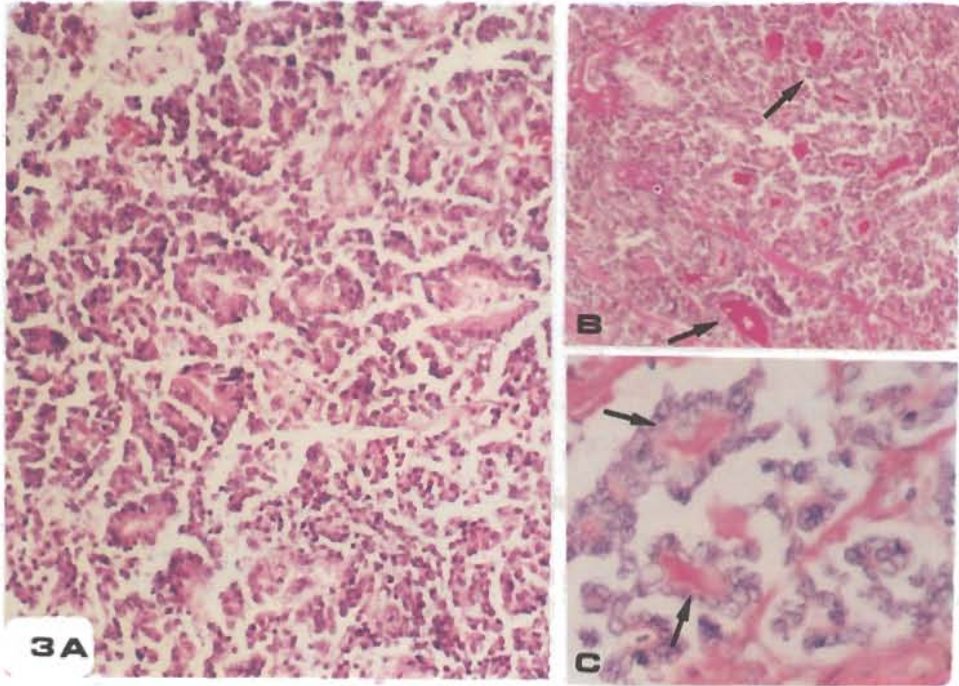
Mikroskopik Bulgular : Tümör parankimi nukleolusları belirgin olmayan ve hücrenin ortasında yerleşmiş, yuvarlak, kromatinden fakir veziküler çekirdekli kübik hücreler ile hücrenin bazalinde yerleşmiş, oval, kromatinden fakir veziküler çekirdekli kolumnar hücrelerden oluşmuştu. Hücre sitoplazmaları hafif granüler veya solgun eozinofilik karakter gösteriyordu. Bu hücrelerin çoğunlukla yana dizilerek bez veya kanal yapısı oluşturdukları dikkati çekti (Şekil 2 ve 3A). Bu yapıların bazılarında lümen boş olmasına karşın, çoğunun PAS ve mucicarmine ile boyanan kesitlerde pembe - kırmızı renkte müköz bir salgı ile dolu olduğu gözlemlendi (Şekil 3B ve C). Hiperkromatik çekirdekli büyük pleomorfik hücreler ile çok sayıda mitotik figürler gösteren hücrelere de rastlandı. Stroma, içinde çok sayıda hiperemik kan damarlarının da bulunduğu değişen kalınlıklarda bağ doku trabekülleri ile tümöral odakları lobüllü bir yapıya dönüştürmüştü. Kanama ve geniş nekroz alanlarına özellikle karaciğerdeki neoplastik odaklarda rastlandı. Tümöral kitlelerin çevresindeki hepatositlerde atrofi, yağ dejenerasyonu ve geniş nekroz alanları şekillenmişti (Şekil 2). Yine bu alanlarda kan damarlarında şiddetli pasif hiperemi ile lenf damarlarında dilatasyon gözlemlendi. Bazı odakların çevresindeki damarlar içleri eritrositlerle dolu, geniş kavernöz boşluklar şeklindeydi. Özellikle kavernöz damarların bulunduğu alanlarda safra kapillarlarının da genişlediği ve içlerinin sarı - kahverengi safra pigmenti ile dolu olduğu görüldü. Ayrıca, yine karaciğerdeki bazı lenf ve kan damarları içinde tümör hücre emboluslarına da rastlandı. Portal lenf düğümlerinde; karaciğerdekilere benzer özelliklere sahip tümöral doku lenfoid dokunun tamamen yerini almıştı (Şekil 4). Diafragma ve omentum üzerindeki metastatik tümörler de kanama ve nekroz alanları hariç karaciğerdekilere benzer yapıdaydı (Şekil 5). Dalaktan alınan kesitlerde ise tümör hücrelerinin vasküler boşluklar çevresinden başlayarak ince bağ doku septumlarına doğru uzanan hücre kordonları oluşturdukları (pseudo - rozet) dikkati çekti (Şekil 6). Bez veya kanal oluşumlarına tek tük rastlandı. Barsaklarda; şiddetli pasif hiperemi, subperitoneal kapillar damarlar çevresinde yer yer kanama alanları, akciğerlerde; hafif şiddette pasif hiperemi ve böbreklerde; bazı tubulus epitellerinde sarı - kahverengi safra pigmenti dışında incelenen diğer organlarda kayda değer bir bulguya rastlanmadı.



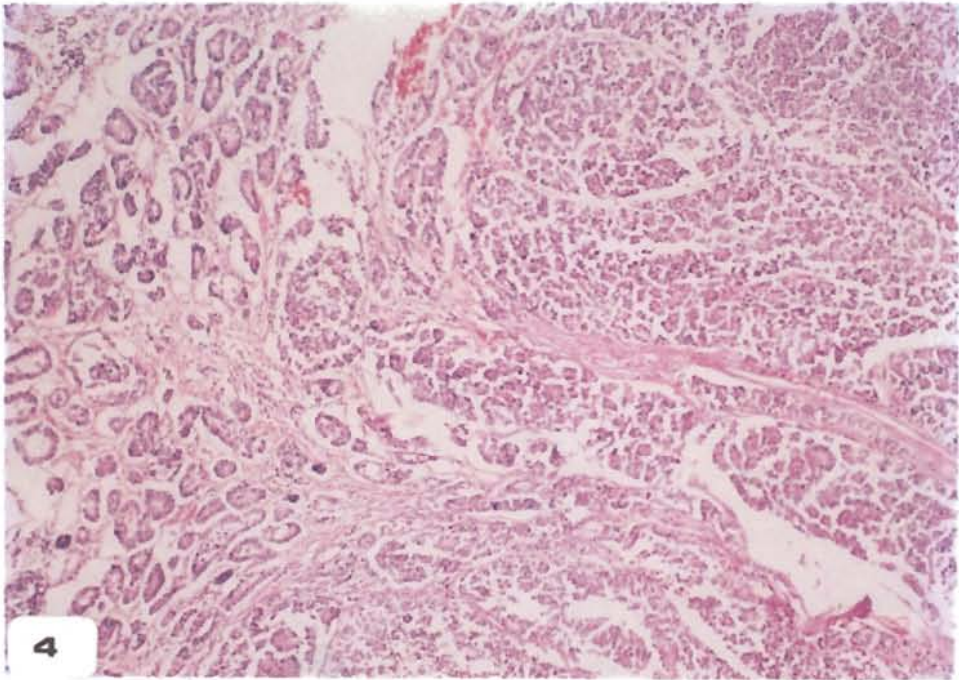
Şekil 1. Kolangiosellüler karsinom. A. Karaciğerde multinodüler tümöral oluşumlar. B. Metastaz sonucu portal lenf düğümünde büyüme.



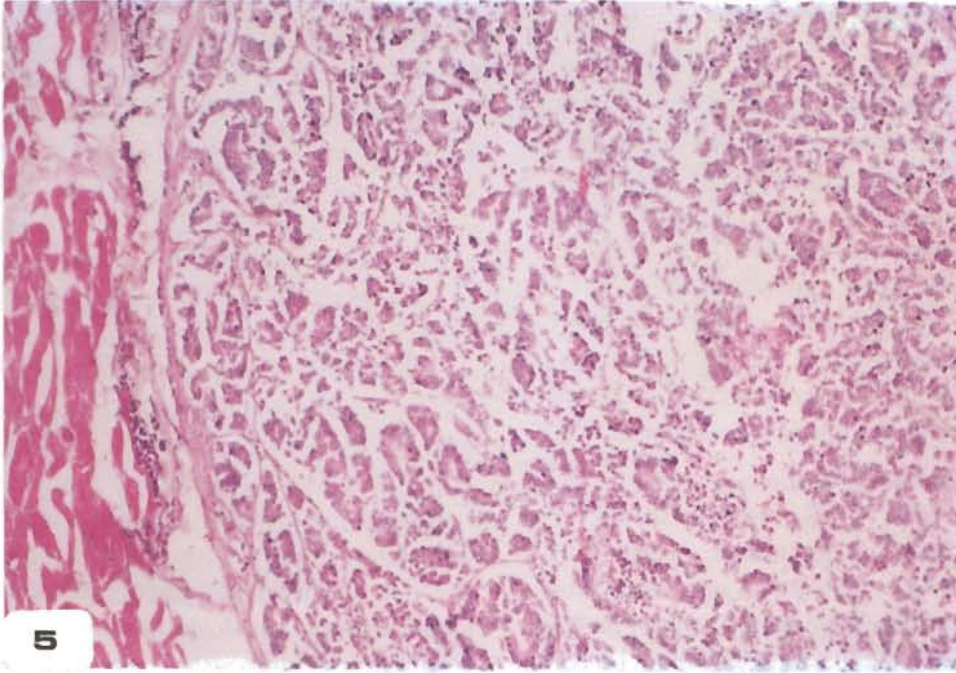
Şekil 2. Tümör hücrelerinin kanal veya bez şeklinde dizilişi ve tümöral kitlelerin çevresindeki hepatositlerde yağ dejenerasyonu. H.E. x 100.



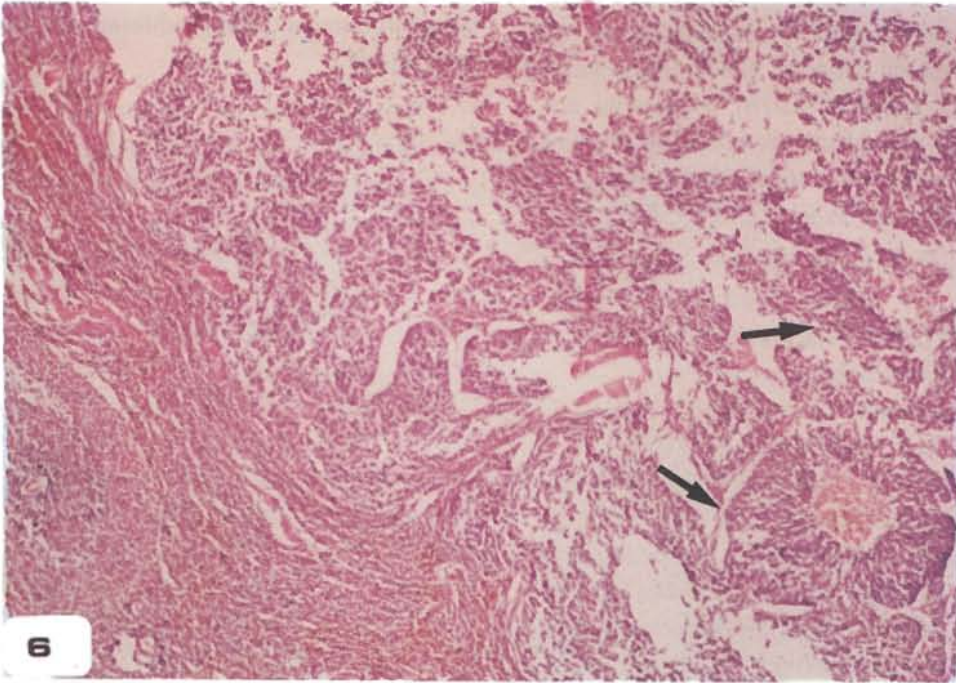
Şekil 3. A. Tümörün daha büyük büyültmede görünümü. H.E. x 200. B ve C. Lümenleri müköz bir salgı ile dolu bez veya kanal oluşumları (oklar). PAS x 200. (B). Mucicarmine x 400 (C).



Şekil 4. Portal lenf düğümünde yaygın metastaz sonucu lenfoid dokunun kaybı. H.E. x 100.



Şekil 5. Diafragmadaki metastazik tümör odağının mikroskopik görünümü. H.E. x 100.



Şekil 6. Dalakta zayıf diferansiyasyon gösteren metastazik tümör odağı. Tümör hücrelerinin kordonlar şeklinde dizilişi ve pseudo-rozet oluşumu (oklar) H.E. x 40.

Tartışma ve Sonuç

Kolangiosellüler karsinomlar değişik evcil hayvan türlerinde bildirilmiş olmakla birlikte seyrek görülen bir tümör tipidir (Moulton, 1978). Nitekim Straffuss (1976), tümörlü 1664 köpeğin sadece 14'ünde, Patnaik ve ark., (1981) da primer karaciğer tümörlü 110 köpeğin 10'unda kolangiokarsinom tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Ülkemizde ise köpeklerde ölüm sebeplerinin incelendiği retrospektif bir çalışmada (Berkin ve Alçıgır, 1986) sadece bir olguda kaydedilmiştir.

Kolangiosellüler karsinoma "kanseri yaşı" olarak kabul edilen 6 yaş ve sonrasında rastlanmaktadır. Literatürlerde (Marler ve ark., 1977; Hayes ve ark., 1983; Lofstedt ve ark., 1988; Dakshinkar ve ark., 1990; Krotje ve ark., 1990) bildirilen olgularda da tümörlü köpeklerin yaşlarının bu genel kaniya uygun olduğu dikkati çekmektedir. Straffuss (1976) da 14 safra kanalı kanserinin 8 - 17 yaş arası köpeklerde görüldüğünü bildirmiştir. Sunulan olguda köpeğin 4 yaşlı oluşu kolangiokarsinom açısından biraz erken sayılabilir.

Kolangiokarsinomların oluşumunda ırk dizpozisyonunun önemli olmadığı bildirilmemesine karşın (Straffuss, 1976; Moulton, 1978), Hayes ve ark., (1983), bu tümörün Labrador av köpekleri ve melez köpeklerde daha çok görüldüğünü kaydetmişlerdir. Sunulan olgu da melez bir av köpeğine aittir.

Kolangiokarsinomlarda gelişen başlıca klinik belirtiler asites ve ikterus tablosudur (Moulton, 1978). İkterusun çoğunlukla şiddetli olgularda özellikle de diffuz tipteki kolangiosellüler karsinom olgularında gelişebildiği bildirilmiştir (Kelly, 1985). Hafif olaylarda klinik muayenede sarılık hâlinin seçilemeyeceği, ancak hiperbilirubinemi ve bilirubinuri nin şekillenebileceği ifade edilmiştir (Lofstedt ve ark., 1988; Krotje ve ark., 1990; Lawrance ve ark., 1994). Köpeğin nekropsisinde asites saptanmış ancak ikterus tespit edilememiştir. Mikroskobik incelemede karaciğerde özellikle safra kapillerlerinde ve böbrek tubulus epitellerinde sarı - kahverengi safra pigmentinin görülmesi hayvanda hafif şiddette bir ikterusun geliştiğini düşündürmüştür.

Tümörün gerek makroskobik (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Marler ve ark., 1977; Mc Clure ve ark., 1977; Kelly, 1985; Mueller ve ark., 1992) gerekse mikroskobik (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Marler ve ark., 1977; Moulton, 1978; Kelly, 1985; Dakshinkar ve ark., 1990; Mueller ve ark., 1992) özellikleri literatür bilgileriyle benzerlik göstermektedir. Mikroskobik incelemede, tümörü kübik ve kolumnar hücrelerin oluşturduğu, bu hücrelerin çoğunlukla yan yana dizilerek bez veya kanal yapısı meydana getirdikleri ve müsin salgıladıkları saptanmıştır. Ayrıca pleomorfik tümör hücrelerine ve yaygın mitozlara da rastlanmıştır. Marler ve ark. (1977)'nin bildirdiklerine benzer şekilde bu olguda da hematojen metastazın şekillendiği dalakta tümör hücrelerinin bez veya kanal yerine hücre kordonları şeklinde dizildikleri görülmüştür. Kolangiosellüler karsinomlarda histolojik görünümün tümörün diferansiyasyon derecesine göre değiştiği, zayıf diferansiyasyon gösteren olgularda tümör hücrelerinin kordonlar şeklinde dizilebileceği bildirilmektedir (Ponomarkov ve Mackey, 1976; Moulton, 1978). Sunulan olguda da tümörün dalakta hücre kordonları şeklinde bir yapı sergilemiş olması tümörün burada daha az diferansiye olduğunu göstermektedir.

Kolangiokarsinom olgularında metastaza sıklıkla rastlandığı ve en çok etkilenen organların da periton, portal lenf düğümleri ve akciğerler olduğu bildirilmiştir (Straffuss, 1976; Moulton, 1978; Patnaik ve ark., 1981; Kelly, 1985). Sunulan olguda da periton ve portal lenf düğümlerinde metastazlara rastlanmıştır. Diafragma ve omentumda görülen metastazik odakların implantasyon, portal lenf düğümündekilerin lenfojen, dalaktakilerin ise hematojen bir yayılma sonucu şekillendiği söylenebilir. Gerek makroskobik ve gerekse mikroskobik incelemede akciğerlerde metastaza rastlanılmaması ilginç bulunmuştur.

Kaynaklar

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

- 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.
- 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.G. (1985). The Liver and Biliary System. In "Pathology of Domestic Animals". Ed., K.V.F. Jubb, P.C. Kennedy and N. Palmer, 3rd ed., Vol. 2, pp. 305, Academic Press, Inc., Orlando, Florida.
- Krotje, L.J., Fix, A.S. and Potthoff, A.D. (1990). Acquired myasthenia gravis and cholangiocellular carcinoma in a dog. *J.A.V.M.A.*, 197(4), 488 - 490.
- Lawrance, H.J., Erb, H.N. and Harvey, H.J. (1994). Nonlymphomatous hepatobiliary masses in cats. *Vet. Surgery* 23, 365 - 368.
- Lofstedt, J., Schelling, S., Stowater, J. and Morris, E. (1988). Antemortem diagnosis of hepatic adenocarcinoma in a ewe. *J.A.V.M.A.*, 193(12), 1537 - 1538.
- Luna, L.G. (1968). Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology. 3rd ed., Mc Graw - Hill Book Comp., New York, USA.
- Marler, R.J., Cook, J.E., Semuelson, M.L. and Kennedy, G.A. (1977). Intrahepatic bile duct carcinoma with metastasis to bone in a dog. *Vet. Pathol.*, 14, 516 - 518.
- Mc Clure, H.M., Chang, J. and Golarz, M.N. (1977). Cholangiocarcinoma in a margay (*Felis wiedii*). *Vet. Pathol.*, 14, 510 - 512.
- Moulton, J.E. (1978). Tumors of the pancreas, liver, gall bladder and mesothelium. In "Tumors in Domestic Animals". Ed. J.E. Moulton, 2nd ed., pp. 273 - 287, Univ. of California Press, Berkeley, Los Angeles, London.
- Mueller, P.O.E., Morris, D.D., Carmichael, K.P., Henry, M.M. and Baker, J.J. (1992). Antemortem diagnosis of cholangiocellular carcinoma in a horse. *J.A.V.M.A.*, 201 (6), 899 - 901.
- Patnaik, A.K., Hurvitz, A.I., Lieberman, P.H. and Johnson, G.F. (1981). Canine bile duct carcinoma. *Vet. Pathol.*, 18(4), 439 - 444. "Alınmıştır". *Vet. Bull.* 52, 294, 1982.
- Ponomarkov, V. and Mackey, L.J. (1976). Tumours of the liver and biliary system. *Bull. WHO.*, 53(2 - 3), 187 - 194.
- Post, G. and Patnaik, A.K. (1992). Nonlymphomatous hepatic neoplasms in cats: 21 cases (1983 - 1988). *J.A.V.M.A.*, 201(7), 1080 - 1086.
- Strafuss, A.C., Vestweber, J.G.E., Njoku, C.O. and Ivoghli, B.(1973). Bile duct carcinoma in cattle: Three case reports. *Am. J. Vet. Res.*, 34(9), 1203 - 1205.
- Strafuss, A.C. (1976). Bile duct carcinoma in dogs. *J.A.V.M.A.*, 169(4), 429.