Safra kesesinde metaplazi, displazi ve karsinom dizgesi

Metaplasia, dysplasia and carcinoma sequence in gallbladder

Burak BAHADIR[1], Banu DOĞAN GÜN[1], Sacide ÇOLAK[1], Gürkan KERTİŞ[1], Mustafa CÖMERT[2], Şükrü Oğuz ÖZDAMAR[1]

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı[1], Genel Cerrahi Anabilim Dalı[2], Zonguldak

Giriş ve amaç: Safra kesesinde çoğunlukla safra taşı varlığı ve kronik inflamasyonla ilişkili olarak görülen metaplastik değişiklikler karsinomatöz dönüşüm sürecindeki premalign lezyonların temsilcisi olabilirler. Bunun ötesinde olası bir metaplazi, displazi, karsinom zincirinin varlığı safra kesesi karsinomlarının gelişiminde önem taşıyabilir. **Gereç ve yöntem:** Çalışmamızda Mayıs 2001 ile Kasım 2006 tarihleri arasında Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kronik kolesistit tanısı ile izlenen ve kolesistektomi uygulanan 121 erkek ve 230 kadın hastanın toplam 351 safra kesesi materyaline ait preparatlar metaplazi, displazi, karsinoma in situ ve karsinom açısından tekrar değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Saf antral tip metaplazi 81 olgu ile en sık görülen metaplazi tipi iken, 18 olguda intestinal metaplazi izlenmiştir. Sekiz olguda ise aynı anda antral ve intestinal metaplazi varlığı mevcuttur. Antral metaplazi bulunan 3, intestinal metaplazi izlenen 11, hem antral hem de intestinal metaplazi görülen olguların üçünde değişen derecelerde displazi belirlenmiştir. İntestinal metaplazi ve displazi izlenen 11 olgunun dördünde insidental karsinom saptanmıştır. **Sonuç:** Çalışmamızda safra keselerinde %30 oranında saptanan metaplazi varlığı metaplazinin oluşumunda rol oynayan en önemli etkenin safra taşı ve inflamasyon varlığına ikincil olarak gerçekleşen kronik doku zedelenmesi olduğunu göstermektedir. İntestinal metaplazilerin antral metaplazilerden gelişebilmesi, displaziye yol açarak karsinoma dönüşebilme olasılığı yanı sıra gerek kanserli dokularda gerekse kanser alanını çevreleyen mukozada metaplazi sıklığındaki yükseklik, bu değişiklik spektrumunun safra kesesi kanseri gelişiminde rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Safra kesesi, metaplazi, displazi, karsinom

Background/aims: Metaplastic changes in the gallbladder commonly associated with cholelithiasis and chronic inflammation may represent premalignant lesions in the course of malignant transformation. Moreover, existence of a probable metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence may bear importance in developing gallbladder carcinomas. **Materials and methods:** In this study, 351 cholecystectomy specimens of 121 male and 230 female patients with chronic cholecystitis seen from May 2001 to November 2006 in Karaelmas University Faculty of Medicine were re-evaluated in terms of metaplasia, dysplasia, carcinoma in situ and carcinoma. **Results:** While pure antral-type metaplasia was the most common metaplasia (81 cases), intestinal metaplasia was detected in 18 cases. Eight cases displayed coexistence of antral and intestinal metaplasia. Varying degrees of dysplasia were revealed in 3 cases with antral metaplasia, in 11 cases with intestinal metaplasia and in 3 cases with both antral and intestinal metaplasia. Incidental carcinoma was determined in 4 of the 11 cases with intestinal metaplasia and dysplasia. **Conclusions:** The occurrence of metaplasia, perceived as 30% in the current study, points out that chronic tissue injury secondary to cholelithiasis and chronic inflammation is the major factor contributing to developing metaplasia. In addition to the possibility of intestinal metaplasia developing from antral metaplasia, progressing to carcinoma by causing dysplasia, the high incidence of metaplasia in both carcinomatous components and surrounding mucosa supports the idea that this spectrum of changes may play a role in the development of gallbladder cancer.

Key words: Gallbladder, metaplasia, dysplasia, carcinoma

GİRİŞ VE AMAÇ

Safra kesesinde epitelyal metaplaziler, çoğunlukla gastrik epitelyal (psödopilorik, antral) ve intestinal epitelyal tip olmak üzere 2 büyük grupta yer alır (1). Midenin pilor bölgesinde gözlenenlere benzer glandlar ile karakterize antral tipte gastrik metaplazi daha sık izlenir. İntestinal metaplazi ise fırçamsı kenarlı kolumnar hücreler, Goblet hücreleri, Paneth hücreleri ve enterokromafin hücreler ile tanımlanır (2). Tüm bu metaplastik değişimler sıklıkla safra taşı ve kronik inflamasyonla birliktedir (3). Karsinom içeren safra keselerinde çevre mukozada intestinal metaplazinin yaygın olarak izlenmesi, çoğunlukla safra taşı varlığı ve kronik inflamasyonla ilişkili olarak görülen metaplastik değişikliklerin karsinomatöz dönüşüm sürecindeki premalign lezyonların temsilcisi olabileceğini düşündürmektedir (4-11).

GEREÇ VE YÖNTEM

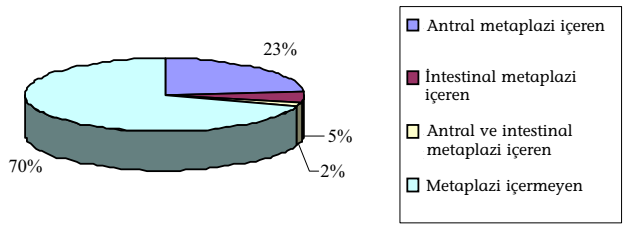
Mayıs 2001 ile Kasım 2006 tarihleri arasında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kronik kolesistit ve kronik taşlı kolesistit tanıları ile izlenen ve kolesistektomi uygulanan 121 erkek ve 230 kadın hastanın toplam 351 safra kesesi materyaline ait preparatlar

tekrar incelenmiş; kronik kolesistit ile uyumlu histopatolojik bulgular izlenen olgular antral tip metaplazi, intestinal metaplazi, displazi, karsinoma in situ ve karsinom açısından değerlendirilmiştir. Glandüler epitelde yapısal düzenin kaybı, nükleer büyüme, hiperkromazi, pleomorfizm, kalabalıklaşma, sıralanma artışı ile birlikte polarite kaybı, nükleus/sitoplazma oranında artma ve mitoz varlığı displazi bulguları olarak kabul edildi (8). Displazinin safra kesesinde mukozal zedelenme sonucunda ortaya çıkan reaktif değişimlerden ayırt edilmesi amacıyla ülser ve inflamasyon içermeyen alanlar incelendi (9). Displazi, diğer glandüler organ sistemlerine uygulanan derecelendirme modellerine benzer olarak, düşük dereceli displaziler ve yapısal düzenin daha fazla bozulduğu ve epitelin luminal sınırına kadar ulaşabilen daha belirgin sitolojik değişiklikler ile karakterize yüksek dereceli displaziler olarak değerlendirildi.

BULGULAR

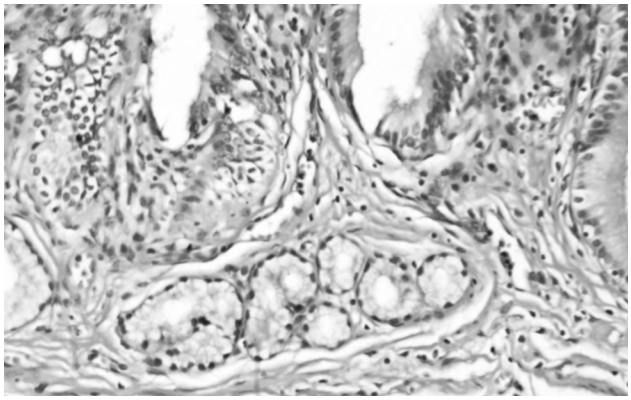
Kronik kolesistit veya kronik taşlı kolesistit ön tanıları ile kolesistektomi uygulanan 121'i erkek, 230'u kadın hastaya ait 351 safra kesesi materyalinin dördünde (%1.1) biri in situ karsinom alanı da içeren insidental invaziv karsinom belirlendi.

Değerlendirilen safra kesesi materyallerinin 244'ünde metaplazi yönünde bulgu izlenmezken, saf antral metaplazi 81 olgu ile en sık görülen metaplazi tipi olarak saptandı; bunu 18 olgu ile saf intestinal metaplazi izlemekteydi. 8 olguda ise aynı anda hem antral hem de intestinal metaplazi gözlendi (Şekil 1) (Resim 1, 2).

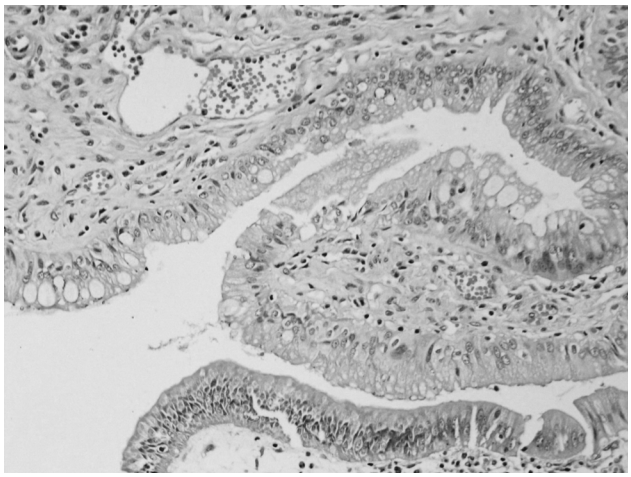


Şekil 1. Safra kesesinde izlenen metaplazilerin oransal dağılımı

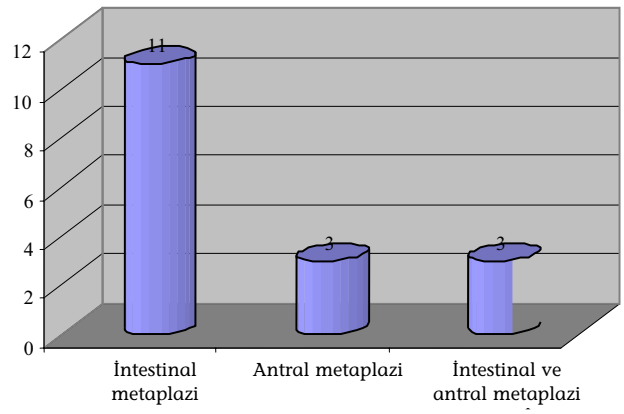
Antral metaplazi bulunan 3 olguda (%3.7), intestinal metaplazi izlenen 18 olgunun 11'inde (%61.1), hem antral hem de intestinal metaplazi görülen olguların üçünde (%37.5) değişen derecelerde displazi varlığı belirlendi (Şekil 2) (Resim 3).



Resim 1. Antral metaplazi. Normal yüzey epitelinin altında vakuollü sitoplazmalı, bazal nükleuslu glandlar

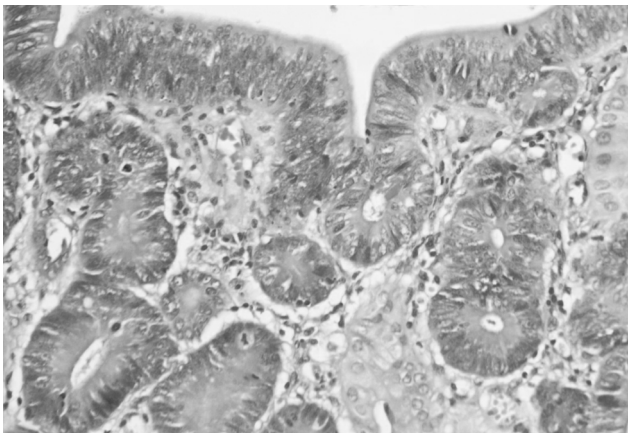


Resim 2. İntestinal metaplazi. Kolumnar hücrelerin yerini alan goblet hücreleri

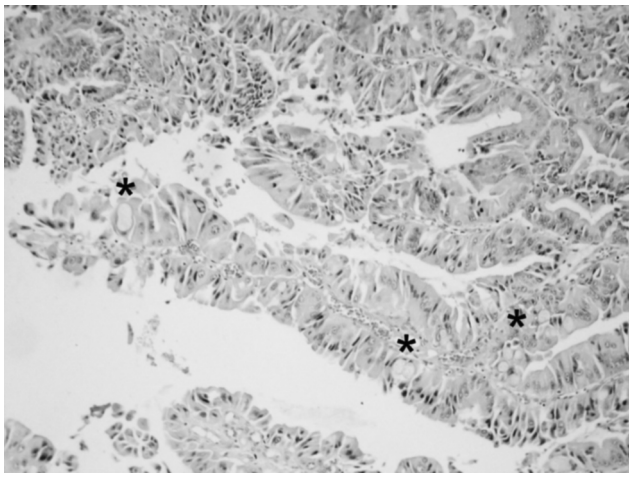


Şekil 2. Displazilerin metaplazi tipleri içindeki sayısal dağılımı

İntestinal metaplaziler bir bütün olarak ele alındığında (saf veya antral metaplazi ile birlikte), toplam 26 olgunun 12'sinde displazi bulgularının

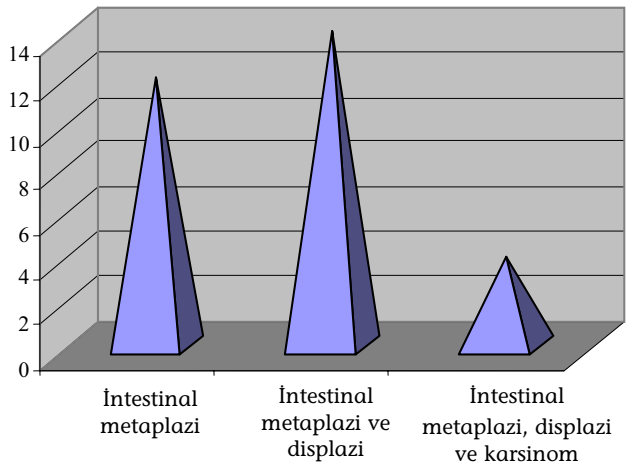


Resim 3. Displazi. Çok sayıda mitoz ile birlikte, hiperkromatik, atipik ve uzamış hücrelerle döşeli psödostratifiye epitel



Resim 4. Adenokarsinom. Dağınık odaklar halinde müsin içeren goblet benzeri karsinom hücreleri (*).

olmadığı, 14'ünde ise beraberinde displazi bulunduğu görüldü. Ek olarak, saptanan insidental karsinom olgularının dördü de değişen derecelerde displazi sergileyen intestinal metaplazi alanları içeriyordu (Şekil 3) (Resim 4).



Şekil 3. İntestinal metaplazi, displazi ve karsinom dizgesi

Geriye dönük incelemeler sonucunda antral metaplazilerin korpus ve fundus bölgesinde dağılım gösterdiği; intestinal metaplazi, displazi ve invazif karsinom olgularının tamamın fundus bölgesinde geliştiği; intestinal metaplazi ve displazi (intestinal veya antral metaplazi ile birlikte) içeren tüm safra keselerinde lümende taş bulunduğu saptandı.

TARTIŞMA

İlk olarak 1905'te Aschoff tarafından psödopilorik glandlar olarak tanımlanan (1) gastrik antral metaplazi, safra kesesinde lamina propria içerisinde nötral ve sülfat içermeyen asit müsinler (ve az miktarda sülfat içeren asit müsinler) ile dolu bir apikal sitoplazma ve koyu bazal nükleuslu kolumnar hücreler ile döşeli küçük glandların varlığı ile karakterizedir (2). Bu müköz glandlar, normal safra kesesinin boyun bölgesinde bulunan ve daha fazla sülfatlı asit müsin içeren glandlardan farklıdır (12). Safra kesesinde komplet intestinal metaplazi fırçamsı kenarlı kolumnar hücreler, Goblet hücreleri, Paneth hücreleri ve enterokromafin hücrelerden oluşur (2). Buna karşın, daha yaygın olarak görülen inkomplet intestinal metaplazi ise sülfat içermeyen asit müsinler veya nötral müsinler içeren goblet hücrelerinin ve/veya enterokromafin hücrelerin varlığı ile belirlenir (3, 4). Metaplastik değişikliklerin çoğunlukla safra taşı ve kronik inflamasyon sürecinin sonucunda geliştiği gözlenir (3). Taş içermeyen olgularda daha az sıklıkta bulunması, metaplazilerin tekrarlayan hasar-onarım döngüleri sonucunda normal epitele farklılaşma yeteneğinin azalması sonucunda ortaya çıktığını düşündürür (10). Çalışmamızda safra keselerinde %30 oranında saptanan metaplazi varlığı, metaplazi oluşumunda rol oynayan en önemli etkenin safra taşı ve inflamasyon varlığına ikincil olarak gerçekleşen kronik doku zedelenmesi olduğunu göstermektedir. İncelenen 351 olgu arasında intestinal metaplazi ve displazi ile uyumlu morfoloji sergileyen

olguların tamamında taş bulunması bu görüşü destekleyen önemli bir bulgudur.

Safra kesesinde mukozal zedelenme sonucunda ortaya çıkan reaktif değişimlerin epitel hücrelerinde gerçek neoplastik dönüşüm süreçlerinden (displaziden) ayırt edilmesi gereken belirgin sitomorfolojik değişimlere neden olabileceği patolojik inceleme sırasında akılda tutulması gereken önemli bir ayrıntıdır (9). Genel anlamda, safra kesesinde displazi düzensiz proliferasyon gösteren atipik kolumnar, kübik veya uzamış hücrelerle karakterizedir (8). Kolumnar hücrelerin baskın olduğu durumlarda kalın barsakta görülenlere benzer şekilde nükleer sıralanma artışı sık görülür. Bu çalışmadaki deneyimimize göre, belirgin nükleer büyüme, pleomorfizm, hiperkromazi ve polarite kaybı içeren yüksek dereceli displazilerin reaktif değişikliklerden ayrımının genellikle sorunlu olmadığı söylenebilir. Bununla birlikte, özellikle düşük dereceli displazilerde nükleuslar göreceli olarak düzenli görünümde (hafifçe büyümüş nükleuslar, daha az hiperkromazi ve pleomorfizm) izlenebilmek; aksine reaktif değişiklikler displaziyi andıran görünüm sergileyebilmektedir. Bu durumda, mukozada belirgin inflamasyon bulgularının veya ülserasyon alanlarının bulunması reaktif değişiklikleri destekleyen bulgulardan sayılır. Displastik epitelin, çevresinden daha keskin sınırlar ile ayrıldığı ve inflamasyon alanları ile ilişkisiz veya göreceli olarak daha az ilişkili olarak gözlendiği -çalışmamızda da saptadığımız- çarpıcı bir bulgudur (9). Bunun tersine, reaktif değişiklikler içeren epitel çevre mukozadan daha az belirgin bir sınırla ayrılmakta ve neredeyse hemen her zaman yoğun bir inflamasyon veya ülser alanı ile yakın ilişkili olarak gözlenmektedir. Bu bakımdan, tanısal olarak displazi sonuca varılmadan önce, özellikle –eğer varsa- ülser ve inflamasyon içermeyen alanlardan ek örnekleme ve daha detaylı inceleme yapılması önem taşımaktadır. Bununla birlikte, bu çalışma açısından sözü edilen ülser ve inflamasyon alanlarının varlığından bağımsız olarak, displazide nükleer büyüme ve polarite kaybının daha belirgin olduğu; reaktif atipide ise nükleusların bir şekilde daha az hiperkromazi gösterdiği söylenebilir. İnvaziv karsinomu bulunan pek çok olguda ek olarak mukozal diplazi bulunduğundan (9, 13) displazi tanısı kesinlik kazandıktan sonra da olası invazif karsinom odakları açısından materyalden çok sayıda örnekleme yapılması üzerinde durulması gereken diğer bir noktadır.

Kadınlarda 3-4 kat daha yaygın olmak üzere ve daha sık yaşlı bireylerde ortaya çıkan safra kesesi karsinomları yüksek derecede malign seyreden tümörlerdir (3). Çoğunluğunu adenokarsinomların oluşturduğu safra kesesi karsinomu genellikle ileri evrede tanı aldığından 5 yıllık sağkalım oranı %5'ten azdır (14). Midede görülen intestinal metaplaziye benzer şekilde, safra kesesinde de intestinal metaplazinin, büyük bölümünü adenokarsinomların oluşturduğu kanserler ile ilişkisi ve olası bir intestinal metaplazi, displazi, karsinoma in situ dizgesi birçok araştırmacının ilgi konusu olmuştur (4-11). Bunun dışında, safra kesesi karsinomu gelişiminde etkilenme süresine bağlı olarak safra taşları ve kronik inflamasyonun önemli nedensel faktörler arasında yer aldığı ve hatta safra taşlarının doğrudan neoplastik dönüşümü başlatabileceği ileri sürülmüştür (14). Süregen ve tekrarlayan inflamasyon süreçlerinin hücresel farklılaşma yeteneğinde yol açtığı hasar böyle bir dönüşüme zemin hazırlayabilir (10). İnvaziv adenokarsinom odaklarının komşuluğunda sık olarak intestinal metaplazinin bulunması bu görüşü destekler niteliktedir. Özellikle, bu çalışmada da görüldüğü gibi, karsinom içeren safra keselerinde çevre mukozada intestinal metaplazinin izlenmesi, çoğunlukla safra taşı varlığı ve kronik inflamasyonla ilişkili olarak ortaya çıkan metaplastik değişikliklerin gerçekte karsinomatöz dönüşüm sürecindeki premalign lezyonların temsilcisi olabileceğini düşündürmektedir (7,9,13). Bu görüş ile uyumlu olarak, intestinal metaplazinin genellikle safra taşı ile birliktelik gösteren displazi ve in situ karsinoma eşlik etmesi böyle bir malign dönüşüm olasılığını daha da güçlendirmektedir. (10). Ayrıca, invaziv karsinomlarda displazi ve in situ karsinom alanları azımsanmayacak ölçüde yaygın olarak izlenir (5, 10, 13). Dahası, bu çalışmanın bulguları ile paralel olarak, displazi ve in situ karsinomlar invaziv karsinomlarla aynı bölgede -fundusta- gelişir (5). Bütün bu bulgulara ek olarak, intestinal metaplazinin benzer şekilde daha çok fundusta görülmesi (10) ise belki de zincirin son halkasını oluşturmaktadır.

Özetle, safra kesesinde metaplazilerin oluşumunda rol oynayan en önemli etkenin safra taşı ve inflamasyon varlığına ikincil olarak gerçekleşen kronik doku zedelenmesi olduğu açıktır. Gerek kanserli dokularda, gerekse kanser alanını çevreleyen mukozada metaplazi sıklığındaki yükseklik başta olmak üzere birçok kanıt, özellikle intestinal tip metaplazilerin displazi üzerinden invaziv

karsinoma kadar uzanan dönüşüm sürecinde yer alan ara basamaklardan biri olma olasılığını, dolayısıyla bu değişiklik spektrumunun safra kesesi kanseri gelişiminde rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Sonuç olarak, büyük bölümünü adenokarsinomların oluşturduğu ve yüksek derecede agresif seyreden safra kesesi karsinomlarının öncül lezyonlarının tanınması ve ileriye yönelik çalışmalara temel oluşturulması açısından epitelyal metaplastik değişikliklerin farkında olunması ve patoloji raporlarında belirtilmesi üzerinde durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. *Shimizu M, Kitoh K, Fujimitsu Y, et al. Cellular differentation and development of pyloric mucosal metaplasia in the human gallbladder. Pathol Int 1996; 46: 261-6.*
2. *Tsutsumi Y, Nagura H, Osamura RY, et al. Histochemical studies of metaplastic lesions in human gallbladder. Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 917-21.*
3. *Rosai J. Gallbladder and Extrahepatic Bile Ducts. In: Rosai J editor, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed. Philadelphia: Mosby, 2004: 1035-60.*
4. *Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. Cancer 1986; 58: 1702-8.*
5. *Albores-Saavedra J, de Jesus Manrique J, Angele-Angeles A, et al. Carcinoma in situ of the gallbladder. A clinicopathologic study of 18 cases. Am J Surg Pathol 1984; 8: 323-33.*
6. *Duarte I, Llanos O, Domke H, et al. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples Cancer 1993; 72: 1878-84.*
7. *Kozuka S, Kurashina M, Tsubone M, et al. Significance of intestinal metaplasia for the evaluation of cancer in the biliary tract. Cancer 1984, 54: 2277-85.*
8. *Albores-Saavedra J, Alcantara-Vazquez A, Cruz Ortis H, et al. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. Cancer 1980; 45: 919-27.*
9. *Mukhopadhyay S, Landas SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 386-90.*
10. *Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. Acta Pathol Jpn 1986; 36: 989-97.*
11. *Yamomoto M, Nakajo S, Tahara E. Dysplasia of the gallbladder. Its histogenesis and correlation to gallbladder adenocarcinoma. Pathol Res Pract 1989; 454-60.*
12. *Tatematsu M, Furihata C, Miki K, et al. Complete and incomplete pyloric gland metaplasia of human gallbladder. Acta Pathol Jpn 1987; 37: 39-46.*
13. *Roa I, De Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. J Surg Oncol 2006; 93: 615-23.*
14. *Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malingnant lesions of the gallbladder. The impact of chronic inflammation and gallstones. Langenbecks Arch Surg 2001; 386: 224-9.*