

SAFRA KESESİ VE KOLEDOK KANSERLERİ

Dr. Turhan ÖKTEN*
Dr. Tahir E. PATIROĞLU*
Dr. Süleyman BALKANLI*

ÖZET : Bu çalışmada, 25 safra kesesi ve beş koledok kanseri klinikopatolojik yönden incelendi. Histolojik tiplerin klasifikasyonu yanısıra, yaş ve cins dağılımı, klinik semptomlar, özellikle taşın varlığı ile metastazların dağılımı araştırıldı.

CANCERS OF GALLBLADDER AND COMMON BILE DUCT

SUMMARY : In this study, 25 cases of cancer of gallbladder, and five cases of cancer of common bile duct have been reviewed. The classification of various histologic types, their distribution by age and sex, the presenting symptoms, the presence of gallstone, and the sites of metastases have been investigated.

KEY WORDS. Cancer, gallbladder, common bile duct

Bilier ağacın kanserleri sık görülmemekle birlikte, ender de değildir. Bu malign tümörlerin çoğu safra kesesi kansinomlarıdır. Tüm malign tümörler içerisinde % 1 den azdır. Sindirim sisteminin en sık rastlanan beş kanserinden biridir (2, 3, 6 - 9). Geniş otopsi serilerine dayanan çalışmalarda, erkeklerde artan yaş ile görülme riski hafif artarken, kadınlarda tüm yaşlarda yüksek bir görülme riski olduğu vurgulanmaktadır (7).

Histopatolojik olarak vakaların büyük bir kısmı değişik diferansiyasyon derecelerinde bir adenokarsinomdur. Ancak diğer malign tümör tipleri de safra kesesi ve ekstrahepatik safra yollarında görülebilmektedir (1 - 3, 6 - 9 ,11).

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan 25 safra kesesi ve beş koledok kanseri klinikopatolojik yönden incelenip, bulgular kaynaklar ışığında değerlendirilecektir.

(*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

MATERYAL VE METOD : Çalışmamızda, 1975 - 1986 (Nisan sonu) yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen 26600 biopsi ve ameliyat materyeli arasından 570 safra kesesi ve ekstrahepatik safra yolları biopsi ve ameliyat materyeli saptanmış, bunlar içerisinde kanser tanısı alan 25 safra kesesi ve beş koledok materyeli tekrar gözden geçirilmiştir.

Vakalara ait klinik bilgiler patoloji raporlarından elde edildi. Her bir vakanın arşivden çıkartılan hematoksilen - eosin boyalı preparatları ışık mikroskopunda yeniden değerlendirildi. Gerekli durumlarda, parafin bloklardan yeni kesitler ve bazı özel boyalar (Müsikarmen, retikulum) yapıldı.

Tümörlerin histopatolojik sınıflandırılmasında Edmondson'un Tümör patolojisi Atlasındaki sınıflandırması esas alındı (3).

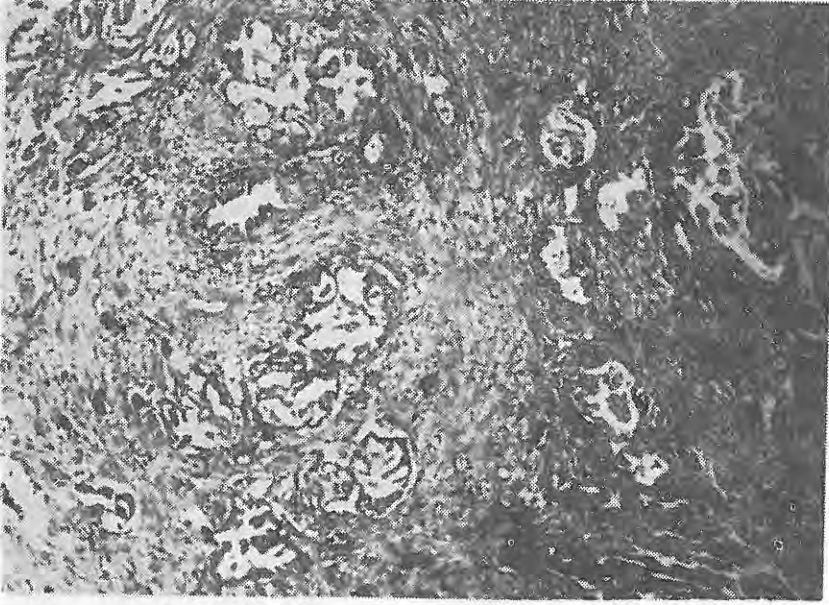
Vakalar ayrıca, yaş ve cins dağılımı, klinik semptomlar ve özellikle taşın varlığı, meslek hikayesi ile metastazların yeri yönünden değerlendirildi.

BULGULAR : Vakalara ait histolojik tipler, yaş ve cins dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir. En sık rastlanan histolojik tip diferansiye adenokarsinom (10 vaka, % 40) idi. Daha sonra sırasıyla, müsinöz adenokarsinom (4 vaka, % 16), diferansiye epidermoid karsinom (4 vaka, % 16) kötü diferansiye adenokarsinom (3 vaka, % 12), papiller adenokarsinom (3 vaka, % 12) geliyordu. Bir vaka da histiositik lenfoma (retikulum hücreli sarkom) olarak değerlendirildi.

TABLO I : HİSTOLOJİK TİP, YAŞ VE CİNS DAĞILIMI

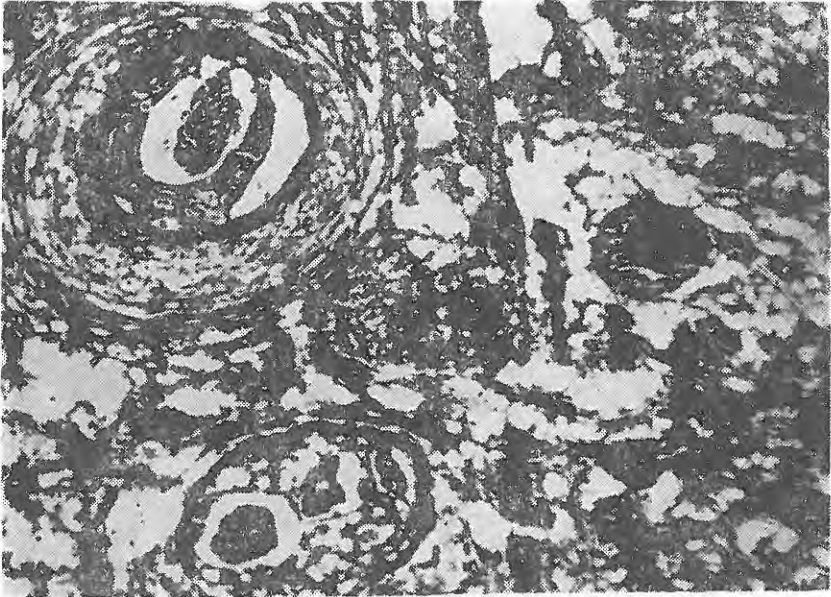
Histolojik Tip	Vaka sayısı	%	Cins	Ortalama Yaş
Diferansiye adenokarsinom	10	% 40	7 kadın	53
Müsinöz adenokarsinom	4	% 16	3 erkek	71.6
Epidermoid karsinom	4	% 16	2 kadın	62.5
Kötü diferansiye adenokarsinom	3	% 12	2 erkek	67
Papiller adenokarsinom	3	% 12	3 kadın	61.7
Histiositik lenfoma	1	% 4	1 erkek	60
			1 kadın	49
			2 erkek	67.5
			3 kadın	56.6
			—	—
			1 kadın	42
			—	—

Diferansiye gruptaki vakalarda, normal mukoza epiteline benzer yüksek silindirik hücrelerle döşeli düzenli bez yapıları ve bunların çevresinde sklerotik bağ dokusu alanları izleniyordu (Resim 1).

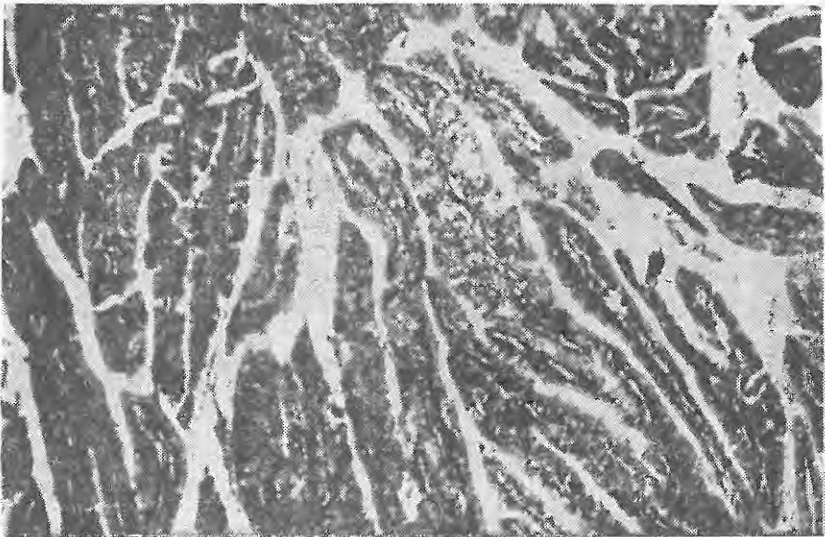


Resim 1: Diferansiye adenokarsinom. H.E.x100

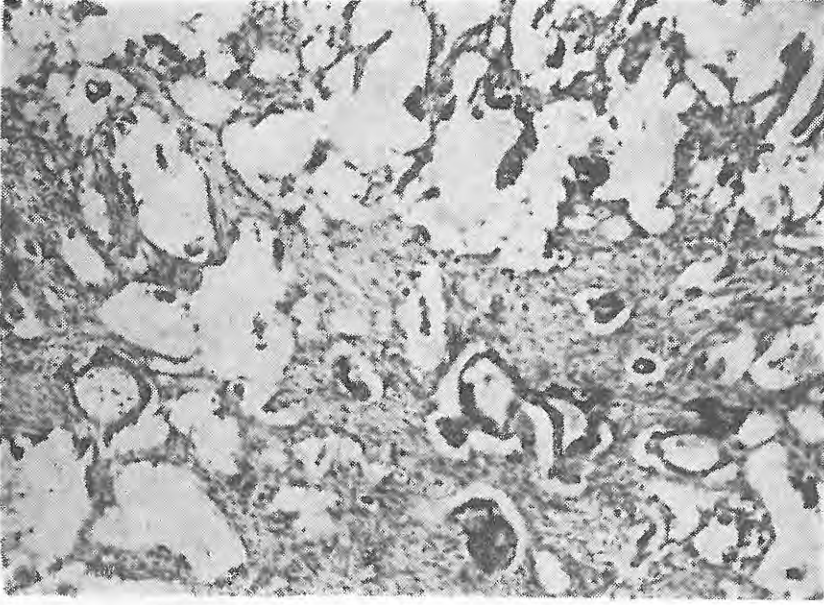
Kötü diferansiye grupta ise, çok belirgin atipi kriterleri taşıyan hücreler küçük topluluklar yada kordonlar tarzında dizilim gösteriyordu. Yer yer bez yapılarına da rastlanmaktaydı. Her iki grupta da nukleuslar oldukça hiperkromatikti, bol mitoz, nekroz, değişik derecelerde ve tiplerde iltihabi hücre infiltrasyonu, kan damarı ve perinöral invazyon, izlenen bulgular arasındaydı (Resim 2). Papiller tümörler ise tipik olarak intraluminal olarak gelişen polipoid kitleler şeklindeydi. İnce fibrovasküler bir stroma etrafında sıralanan nispeten üniform görünüşlü, yüksek silindirik hücreler papiller yapılar oluşturuyorlardı (Resim 3). Müsinöz tipte, genellikle lümenleri mukusla dolu adenoid yapılar hakimdi. Çevrede yer yer mukus göllenmeleri ve taşlı yüzük hücreleri de dikkati çekiyordu (Resim 4). Özellikle bu vakalarda tümör bulunmayan mukoza kısımlarında epitelin açıkça intestinal tip olduğu göze çarpıyordu. Diğer adenokarsinom tiplerinde de az yada çok oranlarda



Resim 2 : Kan damarı ve perinöral invazyon. H.E.x120



Resim 3 : Papiller adenokarsinom. H.E.x100

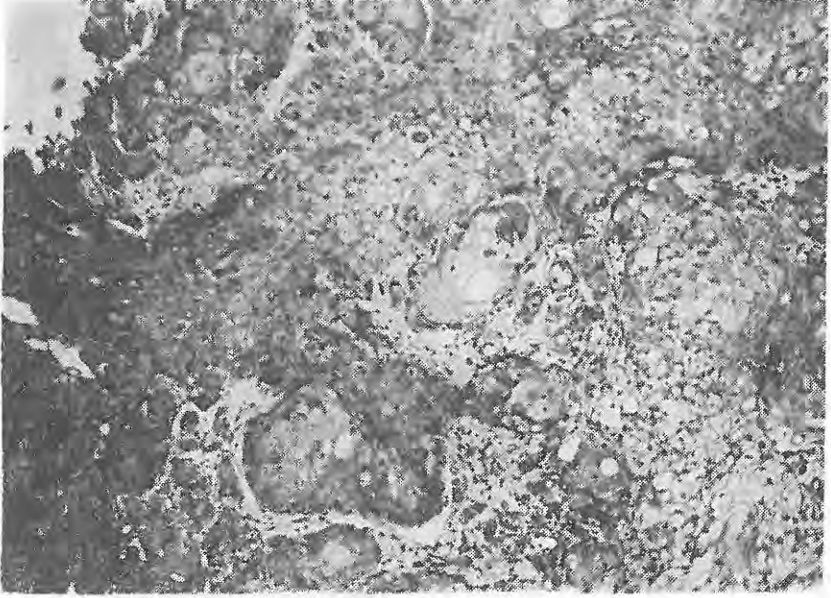


Resim 4 : Müsinöz adenokarsinom. H.E.x100

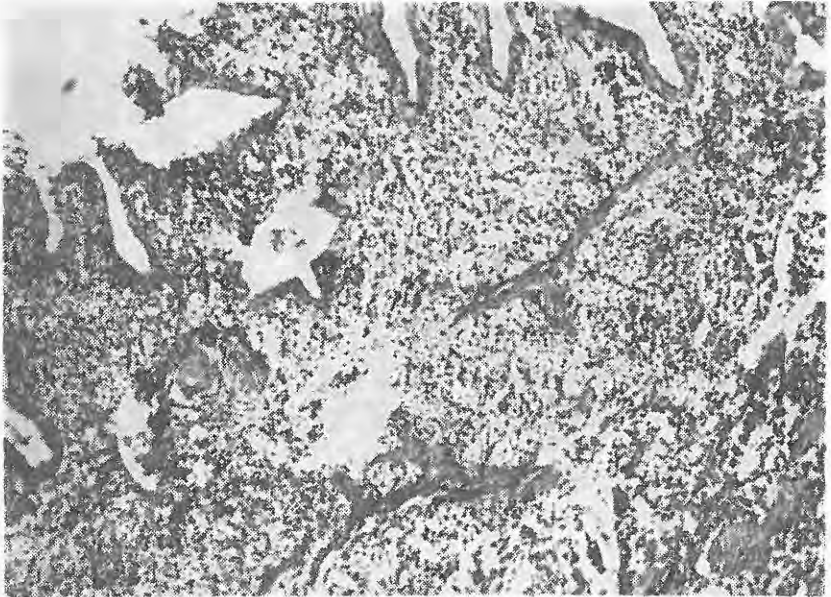
müsinin varlığı dikkat çekici bir özellikti. Epidermoid karsinom tanısı alan dört vakada da tümör iyi diferansiyasyon şeklinde idi. Birbirlerine spinal çıkıntılarla bağlanmış epitelyal hücreler irili ufaklı adalar ve kordonlar oluşturmuş, ayrıca tek hücre keratinizasyonu ve glob korne yapıları da sık olarak izleniyordu (Resim 5). Histiositik lenfoma tanısı alan vakada ise belirgin atipi kriterleri taşıyan oldukça idi lenfoid hücreler epitel altından başlayarak tüm duvarda diffüz olarak izleniyordu (Resim 6). Ayrıca yapılan retikulum özel boyasında, retikulum liflerinin tek tek hücreleri sardığı ve sitoplazmik çıkıntılarının varlığı dikkati çekiyordu.

Tüm olarak çıkartılan 14 safra kesesinin makroskopik ve mikroskopik incelenmesinde; altı vakada tümör serozaya kadar ilerlemiş, ancak serozayı aşmamış, beş vakada tümör serozayı aşmış, üç vakada ise tümör sadece kas tabakası içine invazyon göstermiş olarak bulundu.

Ondokuz vakada değişik derecelerde lenfoplazmositer bir infiltrasyon, 7 vakada lenfoid folliküller şeklinde, 5 vakada ise histiosit



Resim 5 : Diferansiye epidermoid karsinom H.E.x120



Resim 6 : Histiositik lenfoma. H.E.x100

kümeleri şeklinde tümöre karşı immun reaksiyonu temsil eden iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı.

Ondört vakada, safra kesesi tüm olarak çıkarılabilmiş, geriye kalan vakalarda ise tümör inoperabl olarak kabul edilip, sadece biopsi ile yetinilmişti.

Serimizdeki 25 vakadan 17 si kadın (% 68), sekizi erkek (% 32) idi. Tüm vakalarda yaş ortalaması 59,5 kadınlarda bu oran 55, erkeklerde ise 68 olarak bulundu. Serimizdeki en genç kadın vaka 42, en yaşlısı ise 70 yaşında idi. Erkeklerde en genç vakamız 53, en yaşlı vaka ise 80 yaşında idi.

Metastatik vakaların çoğunda tümör tipi, primer tümöre büyük benzerlik gösteriyordu. Bu vakalardan 12 sinde karaciğer, 7 sinde omentum, 4 ünde regioner lenf bezleri, 2 sinde pankreas ve 2 vakada da kolonda metastatik odaklar mevcuttu.

Vakalarımızın 16 sında önde gelen klinik semptom abdominal ağrıydı. Daha sonra azalan sıklıkta, sarılık, abdominal kitle, zayıflama, iştahsızlık, bulantı, kusma ,kilo kaybı, ateş, kabızlık ve ishal geliyordu. 18 vakada (% 72) multipl yada tek taş tesbit edildi. Taş bulunan vakalardan 15 i kadın, 6 sı ise erkek hastalardı. Vakalara ait meslek hikayesi yeterli olarak elde edilemediği için bu konunun üzerinde durulmadı.

Beş koledok karsinomundan ikisi diferansiye adenokarsinom, ikisi papiller adenokarsinom ve biri de kötü diferansiye adenokarsinomdu. Vakalardan 4 ü erkek, biri ise kadındı. Genelde yaş ortalaması 56 olarak bulundu. Erkek/kadın oranı 4/1 idi.

TARTIŞMA : Anabilim Dalımıza 1975 - 1986 (Nisan sonu) yılları arasında gelen 26600 biopsi ve ameliyat materyeli içinden değişik organ ve dokulara ait 2808 malignite tanısı bulunmuş olup bu maligniteler arasında 25 safra kesesi malignitesi % 0,89 luk bir oran oluşturuyordu. Tüm maligniteler içinde safra kesesi kanserlerinin görülme oranı Armed Forces Insitute of Pathology serisinde 56000 otopsi içinde 203 vaka ile % 0,4 idi (3). Değişik çalışmalarda bu oran % 0,18 ile % 0,81 arasında verilmektedir (2,7 - 9). Bu oranın

bizde bir miktar yüksek çıkması, serimizin cerrahi materyele dayanması ve Üniversite hastahanesine gelen selektif vakalar nedeniyledir.

Histolojik tiplerin dağılımında birinci sırayı % 40 (10 vaka) ile diferansiye adenokarsino maliyordu. Bu oran Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (3) de % 45, Brandt - Rauf (2) un serisinde % 37 idi. İkinci sırayı dörder vaka ile (% 16) müsinöz adenokarsinom ve epidermoid karsinom alıyordu. Bu oran müsinöz adenokarsinom için AFIP ve Brandt'da sırasıyla % 9 ve % 12 idi. Epidermoid karsinom için ise % 17 ve % 7 olarak verilmişti. Epidermoid karsinom oranı AFIP ile uyum içindeydi. Müsinöz adenokarsinomun bir miktar yüksek çıkması sayı azlığından kaynaklanıyor olabilir. Ancak yapılan bazı çalışmalar kese kanserlerinin birçoğunun intestinal metaplazili mukozadan geliştiğini ortaya koymuştu (4, 5). Biz de müsinöz adenokarsinom vakalarında, tümör bulunmayan mukoza kısımlarında epitelin açıkça intestinal tip olduğunu ve diğer adenokarsinom tiplerinde de az yada çok miktarlarda müsinin varlığını saptadık. Papiller adenokarsinom için diğer iki seride % 4 ve % 12 oranları verilmişti. Bu tümörlerde bizim bulgumuz Brandt'inkine uyuyordu. Kötü diferansiye tip diğer serilerde % 26 ve % 30 gibi yüksek oranlarda olmasına rağmen bizim serimizde % 12 idi. Bazı tümörlerde benzer rakamlar bulmamıza rağmen, düşük yada yüksek oranların varlığını da serimizin, özellikle AFIP'in serisinden küçük olmasına bağladık.

Kadın üstünlüğü % 68 (17 vaka) ile diğer iki seriye (% 66, % 79) benzerlik gösteriyordu. Ortalama yaş bizim serimizde 59.5 iken diğer iki seride 66 ve 69 idi. Ortala yaşın bir miktar düşük olmasını da yine sayımızın düşük olması yanında Türkiye'de ortalama yaşın düşük oluşuna bağlanabilir.

Klinik semptomlar açısından, bu konu ile ilgili tüm serilerde olduğu gibi benzer bulgular elde edilmiştir. Önde gelen klinik bulgu abdominal ağrıydı. Diğer klinik bulgular da ufak tefek farklıla aynı oranlardaydı.

Metastazların yeri konusunda diğer tüm serilerde olduğu gibi karaciğer birinci sırayı alıyordu. Daha sonra gelen organlar bir

miktar farklılık gösteriyordu. Ancak bu konu ile ilgili diğer çalışmaların büyük çoğunluğu tam olarak yapılmış tıbbi otopsilere dayanıyordu. Aradaki fark buradan kaynaklanıyordu.

Kese kanserlerinde taşın birlikte bulunması beklenen bir sonuçtu ve bizim vakalarımızın % 72 sinde (18 vaka) multipl yada tek taş bulundu. Bu oran diğer çalışmalarda % 70 ile % 95 arasında verilmişti ve bizim sayımızla uyum içerisindeydi. Kanserle birlikte taşın görülmesi oldukça yüksek oranlarda olmasına rağmen, taşlı keselerde kanser görülme oranı birçok serilerde % 0.5 gibi düşük oranlarda verilmektedir.

Simmers ve arkadaşları (10) bu konuda yaptıkları deneysel çalışmalarda, kobayların safra keselerine taş dahil birçok değişik madde koymuş ve duktus sistikus ligasyonu uygulamışlardır. Sonuç olarak mukozanın yabancı cisme karşı proliferatif cevabından malign tümör gelişimine kadar histolojik bir spektrum elde etmişlerdir. Taşlı keselerde kanser gelişiminin düşük bir oranda bulunması da taşların erken klinik belirti verip çıkarılması ve kanser gelişimi için yeterli süre kesede kalamayıp çıkarılmasına bağlanabilir.

Otomotiv, tekstil, lastik sanayii, metal endüstrisi gibi bazı iş kollarında çalışanlarda kese kanserinin yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (2, 8). Bu iş kollarında kullanılan bazı kimyasal maddelerin buna neden olduğu akla gelmektedir. Ancak bu konuda kesin bir yargıya varmak için bu alanda çok daha geniş kapsamlı çalışmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

Kronik kolesistit ve porselen kesenin de kansere neden olabileceği vurgulanmıştır (1 - 3, 6 - 9). Serimizde tüm olarak çıkarılan 14 safra kesesi ameliyat materyelinin 8 inde (% 57) kronik kolesistite ait bulgular mevcuttu. Ancak bu iltihabi reaksiyon taş ya da tümöre karşı da gelişmiş olabilir. Vakalarımızın 19 unda değişik derecelerde lenfo - plazmositer 7 sinde lenfoid folliküller ve 5 inde de histiositer infiltrasyon, tümöre karşı gelişmiş immun reaksiyon izlenimi vermekteydi.

Beş vaka ise gerek klinik, gerekse histopatolojik yönden kole-dok karsinomu olarak değerlendirildi. AFIP serisinde 570 ekstra-

hepatik safra yolları karsinomu içinde 203 tane ile koledok karsinomu birinci sırayı alıyordu. Ayrıca % 0.45 gibi görülme sıklığı veriliyordu. Bizim maligniteler arasında koledok karsinomlarının yeri % 0.14 olarak bulundu. Ortalama yaş kadın ve erkekler için 59 olarak verilmişti. Bizde ise 56 olarak bulundu. Erkek/kadın oranı 3/2 yada 4/1 şeklinde verilmekteydi. Bizim serimiz çok küçük olmakla birlikte erkek/kadın oranı 4/1 ile AFIP serisine uygunluk gösteriyordu.

Sonuç olarak safra kesesi kanserleri 50 - 60 yaş civarındaki kadınlarda sık olarak görülmekte, taşla birlikte oluşu bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle taş yada kronik kolesistit tesbit edilen hastalara bir an önce kolesistektomi yapılarak, kanser gelişimine uygun olan bu ortamın ortadan kaldırılması, şimdilik yapılacak en uygun davranış olarak görülmektedir.

K A Y N A K L A R

1. Anderson WAD, Kissane JM : Pathology 7 th Ed. St. Louis, The CV. Mosby Co 1977, pp 1451 -1452.
2. Brandt - Rauf PW, Adelson S : Cancer of the gallbladder. Hum Pathol 13 : 48 -53, 1982.
3. Edmondson HA : Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Washington, DC Armed Forces Institute of Pathology 1967, pp 30 -66.
4. Esterly JR, Spicer SS : Mucin histochemistry of human gallbladder. Changes in adenocarcinoma, cystic fibrosis, and cholecystitis. J Natl Cancer Inst 40 : 1 -10, 1968.
5. Laitio M, Kakkinen I : Intestinal - type carcinoma of the gallbladder. A histochemical and immunologic study. Cancer 36 : 1668 -1674, 1975.
6. Nevin JE, Ray S, King R : Carcinoma of the gallbladder. Staging, treatment and prognosis. Cancer 37 : 141 -148, 1976.
7. Piehler JM, Crichlow RW : Primary carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 147 : 929 -942, 1978.
8. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V : Pathologic Basis of Disease. 3 rd Ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1984, pp 952 -954.
9. Rosai J : Ackerman's Surgical Pathology. 6 th Ed. St. Louis, The CV Mosby Co 1981, pp 657 -661.
10. Simmers MH, Podolak E : Carcinoma of the gallbladder on guinea pig gallbladders. Ach Surg 87 : 583 -594, 1963.
11. VanSlick EJ, Schuman BM : Lymphocytic lymphosarcoma of the gallbladder. Cancer 30 : 810 -816, 1972.