

Nonneoplastik Safra Keselerinde intestinal Metaplazi ve Önemi

THE IMPORTANCE OF INTESTINAL METAPLASIA IN NONNEOPLASTIC GALLBLADDER

Dr.Serdar UĞRAŞ*, Dr.Mehmet N. OĞAN", Dr.Zeki YILMAZ***, Dr.Mustafa ŞAHİN***

* Yozgat Devlet Hastanesi Patoloji Birimi, ** Genel Cerrahi Birimi, *** Erzyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD

ÖZET

İntestinal metaplazinin prekanseröz bir lezyon olduğu ileri sürülmüş olup halen tartışılan bir konudur. Mide ve diğer organlarda olduğu gibi safra kesesinde de görülen intestinal metaplazinin prekanseröz bir lezyon olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda benign nedenlerle safra kesesi çıkarılmış olan 63 hastanın safra keselerinde intestinal metaplazi sıklığı anatomik dağılımı ve diğer özellikleri araştırıldı. Vakaların %54'ünde intestinal metaplazi olduğu gözlemlendi. Mevcut safra taşlarının metaplazi gelişmesinde etkili olabileceği ve bu patolojinin kanser oluşumunda rol alabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: intestinal metaplazi, Kanser, Safra kesesi

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993; 4:291-294

Nonneoplastik safra keselerinde intestinal metaplazinin insidansı, anatomik dağılımı, yaş, cins ve safra taşlarıyla olan ilişkisinin ve gerçek natürünün bilinmesi, intestinal metaplazi ile karsinoma arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilecek çalışmalara temel oluşturur.

İntestinal metaplazinin midede (1), Özefagusta (2) ve nazal kavitede (3) prekanseröz bir lezyon olduğu fikirleri ortaya atılmış ve üzerinde çalışılmaya devam edilmektedir. Mide ve diğer organlarda olduğu gibi safra kesesinde de görülen intestinal metaplazi prekanseröz bir lezyon olabilir. Bu lezyonun prekanseröz bir lezyon olduğuna dair görüşler varsa da (3-8) bu henüz kesin olarak doğrulanmış değildir.

Bu çalışmada, nonneoplastik safra keselerinde intestinal metaplazinin insidansı, anatomik dağılımı, yaş, cins ve safra taşları ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Geliş Tarihi: 06.08.1993

Kabul Tarihi: 23.09.1993

Yazışma Adresi: Dr.Serdar UĞRAŞ

Yozgat Devlet Hastanesi
Patoloji Bölümü
YOZGAT

Turk J Gastroenterohepatol 1993,4

SUMMARY

Intestinal metaplasia has been discussed and investigated as a precancerous lesion. It is assumed that; Intestinal metaplasia in gallbladder was a precancerous lesion as in stomach and other organs.

We investigated the incidence, the anatomical distribution, and other parametres in 63 nonneoplastic gallbladder specimens. Intestinal metaplasia was seen in 54% of patients.

We concluded that; gallstones were effective in occurring intestinal metaplasia and this pathology could play a role in malign degeneration.

Key Words: Intestinal metaplasia, Cancer, Gallbladder

Turk J Gastroenterohepatol 1993; 4:291-294

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 12.9.1988 ile 30.12.1988 tarihleri arasında Ankara Numune Hastanesi Patoloji bölümüne kronik kolesistit ve/veya kolelithiasis ön tanılılarıyla gönderilen 63 adet kolesistektomi materyali üzerinde yapılmıştır.

Materyaller %10'luk formaldehit solüsyonunda bir gece bekletilerek tespit edilmiştir. Her safra kesesi uzun ekseni boyunca açılmış ve tümünde taş bulunup bulunmadığı kaydedilmiştir. Her materyalden üçü kolum, üçü korpus, üçü fundus bölgesine ait olmak üzere 2-2.5 cm. uzunluğunda 9 örnek alınmıştır. Alınan örnekler rutin parafin doku hazırlama işleminden geçirilip, hematoksilin-eozin boyasıyla boyanarak ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Ayrıca alınan bütün örnekler Paneth hücrelerini görebilmek amacıyla metilasyondan sonra Best Karmln boyası (9) ile boyanmıştır. Goblet hücrelerini ve musin histokimyasındaki değişiklikleri görebilmek amacıyla örnekler High Iran Diamin-Alcian Blue (HID-AB) (10) boyasıyla ışık mikroskobunda incelenmiştir.

Bu şekilde hematoksilin-eozin boyasında goblet hücreleri, metilasyondan sonra Best Karmin boyasıyla

Paneth hüaeleri, HID-AB boyasıyla goblet hücrelerinin olup olmadığı ve İçerdiği müsin gözlenmeye çalışılmıştır.

İntestinal metaplazinin Insidansı, anatomik dağılımı, yaş, cins ve safra taşlarıyla olan ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca taşların cinse göre dağılımı belirlenmeye çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlardan, yaş dağılımı ve ortalamasında student's t testi kullanılmış diğer sonuçlar İse x² testine göre birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Açıklararak gönderilmiş safra keselerinde taşın bulunup bulunmadığı ameliyat notlarından araştırılmıştır.

BULGULAR

İncelenen safra kesesi materyallerinin 13'ü (%20.6) erkek, 50'si (%79.4) kadın hastalara aittir. Erkeklerin yaş ortalaması 49.61±12.77 olup 29-69 yaşları arasındadır. Kadınların yaş ortalaması 46.66±13.21 olup 20-78 yaşları arasındadır.

63 safra kesesinin 34'ünde (%53.96) goblet hücreleri ve/veya paneth hücreleri ile karakterli intestinal metaplazl gözlenmektedir. Bir vak'ada korpusta yüzey epitell içinde paneth hücreleri gözlenmektedir. Bu olguda kollum, korpus ve fundus bölgelerinde goblet hücreleri görülmektedir.

İntestinal metaplazi en sık fundusta görülmekte, İkinci sırada kollum bölgesi, son sırada korpus gelmektedir. İntestinal metaplazinin bölgelere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

63 vak'anın 51'inde (%80.95) safra kesesinde taş vardır. Safra kesesinde taş saptanan 51 hastanın 43'ü kadın (%84.31), 8'i (%15.69) erkektir. Kadınların safra keselerinde taş erkeklere oranla daha fazla görülmektedir ve bu oran istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

İntestinal metaplazinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İntestinal metaplazinin dağılımı

	intestinal metaplazili		intestinal metaplazi olmayan	
	olgu sayısı	%	olgu sayısı	%
Taşlı kese	30	88.23	21	72.1
Taşsız kese	4	11.77	8	27.9
Toplam	34	100	29	100

Tablo 3. Histopatolojik tanı ve intestinal metaglazi sayısı

Histopatolojik tanıları	Toplam olgu sayısı	intestinal metaplazi
Ksantogranulomatöz kolesistit	1	1
Akut kolesistit	1	1
Akut atak gösteren kronik kolesistit	10	4
Kronik fibröz kolesistit	48	26
Lenfolitiküler kolesistit	1	1
Kronik atrofik kolesistit	2	1
Toplam	63	34

Tablo 1. İntestinal metaplazinin bölgelere göre dağılımı

Anatomik bölge	intestinal metaplazili olgu sayısı	%
Kollum	8	23.55
Korpus	3	8.82
Fundus	9	26.47
Kollum, Korpus	1	2.94
Kollum, Fundus	5	14.79
Korpus, Fundus	3	8.82
Kollum, Korpus, Fundus	5	14.70
	34	100

Bu da taşlı keselerde intestinal metaplazinin daha sık geliştiğini gösterir (p<0.001).

İntestinal metaplazi ile cinsiyet arasında İlişki istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p<0.05). Toplam 50 kadının 29'unda (%58) İntestinal metaplazl gözlenirken, 13 erkeğin 5'inde (%38.46) İntestinal metaplazi gözlenildi.

Vak'alarımızda görülen histopatolojik tanıları ve bunlardaki İntestinal metaplazi bulgusu Tablo 3'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Nonneoplastik safra keselerinde intestinal metaplazinin insidansı, anatomik dağılımı, yaş, cins ve safra taşları ile olan ilişkisinin bilinmesi, İntestinal metaplazi ile karsinoma arasındaki İlişiyi ortaya koyabilecek çalışmalara temel oluşturur.

İntestinal metaplazinin; mide (1), nazal kavite (3) ve özefagusta (2) prekanseröz bir lezyon olduğuna inanılmaktadır.

Safra kesesinde de intestinal metaplazinin prekanseröz lezyon olup olmadığı henüz araştırma aşamasındadır. Yapılan çalışmalarda safra kesesindeki intestinal metaplazinin insidansı, anatomik dağılımı, yaş cins ve safra taşıyla olan ilişkisi araştırılmakta, daha sonra yapılacak olan intestinal metaplazi-karsinoma ilişkisini ortaya koyarak çalışmalara katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

Safra kesesinde intestinal metaplazi, multipotansiyel endodermal hücrenin veya hücrelerin, kolelitiasis nedeniyle (1) veya kronik iltihabi süreçler sonucu (12) matür intestinal hücrelere dönüşmesiyle oluşur. Sitoplazmik musin ve paneth hücre granüllerinin aynı hücrede bulunması, normal kolumnar hücreler ile iyi gelişmiş intestinal villuslar arasındaki geçişin ultrastrüktürel olarak görülmesi (11) bu görüşü desteklemektedir.

Bu, 63 nonneoplastik safra kesesi üzerine yapılan çalışmada yaş ortalaması 48 idi. Literatürde gözlenen çalışmalarda yaş ortalaması 42.7-51 arasında değişmektedir. Olgularımızın %79.4'ü kadın olup bu oran literatürde %60-89 arasında değişmektedir (3,6,11,13).

63 safra kesesinin 34'ünde (%53.96) goblet hücresi saptandı. Literatürde bu oran %10.8-65 arasında değişmektedir (6,8,13). Bu oran literatür ile uyumlu bulundu. 63 safra kesesinin birinde korpusta yüzey epitelinde Paneth hücreleri gözlemlendi (%1.58). Literatürde bu oran %1.1-20.8 arasında değişmektedir (8,14).

İntestinal metaplazi en sık fundusda (%26.47) bulundu. Bunu %23.55 ile kolum bölgesi ve %8.82 ile korpus bölgeleri izlemektedir. Yamagiva ve Tomiyama (8), 1000 safra kesesi üzerinde yaptıkları çalışmada intestinal metaplazinin en sık fundusda ikinci sırada korpusta bulunduğunu saptamışlardır.

Bu çalışmada intestinal metaplazinin oluşumunda taşın önemli bir etken olabileceği dikkati çekti. Saptanan 34 intestinal metaplazinin 30'unda safra kesesi taşı varken 4'ünde taş yoktu. İki grup arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Yamagiva ve Tomiyama (8) 1000 safra kesesi üzerinde yaptıkları çalışmada taşlı keselerin %30.6'sında, taşsız keselerin ise %4'ünde intestinal metaplazi saptamışlardır. Yine bu durumda, taşın safra kesesi duvarında sürekli irritasyona sebep olarak, muhtemelen multipotansiyel endodermal hücreleri uyaran önemli bir etken olduğunu göstermektedir ki bunun sonucunda intestinal metaplazi gelişmektedir.

İntestinal metaplazi bulunan 34 olgudan 29'u kadın olup erkek sayısının fazla olmaması sebebiyle kadınlar ile erkekler arasında istatistiki karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Kozuka (6), nonneoplastik 500 safra kesesi üzerinde yaptığı çalışmalarda kadınlarda goblet hücrelerinin %45.9, erkeklerde ise %34.5 oranında bulunduğunu gözlemiştir.

Albores-Saavedra ve arkadaşları (11) ve Laitio (13), safra kesesindeki intestinal metaplazinin yaş ile

ilgili olmadığını gözlerken. Kozuka ve arkadaşları (6) ile Yamagiva ve Tamiyama (8) intestinal metaplazinin insidansının yaş ile arttığını, özellikle Kozuka ve arkadaşları (6) en sık 50-60 yaşlarında görüldüğünü saptamışlardır.

Safra yollarında intestinal metaplazinin karsinoma ile ilişkisi olduğunu ve intestinal metaplazinin safra yollarında adenoma ve karsinomalarla sıklıkla birlikte bulunduğunu ve buna dayanılarak mide karsinomasında olduğu gibi karsinoma predispozan faktör olduğuna inanılmaktadır (5). Adenomla intestinal metaplazinin birlikteliği, adenomun prekanseröz lezyon olduğuna inanılması intestinal metaplazinin kansere predispozan faktör olduğunu gösterir (7).

Nonneoplastik safra kesesi hastalıklarında yaşla intestinal metaplazinin artışı, kadınlarda daha sık görülmesi, karsinoma predispozan bir durum olduğunu akla getirmektedir (6).

Dowling (3), 15 safra kesesi karsinomasının 11'inde tümör çevresinde intestinal metaplazi gözlemiş, 10 vakada ise metaplastik epitelde oluşan displazinin tümöre komşu olduğunu saptamıştır. Buradan hareketle metaplastik epitelde gelişen displazinin karsinomun en sık sebebi olduğunu ileri sürmüştür.

Albores Saavedra ise epitelyal hiperplazinin atipik hiperplaziye veya displaziye ve daha sonra karsinoma in situ ve infiltratif karsinoma dönüştüğünü gözlemiştir (4). Laitio (15), genellikle kronik iltihaplı safra keselerinde bulunan metaplastik epitelde displazi ve daha sonra karsinoma geliştiğini ileri sürmüştür.

Normal, iltihaplı ve obstrüksiyona uğramış safra kesesi epitelinde baskın müsin sülfomüsindir. Adenokarsinomalarda ise baskın müsin sialomüsindir. Bu durum 3 ihtimali akla getirir; 1. Karsinomalar intestinal metaplazi alanlarında gelişmektedir, 2. Neoplastik hücreler farklı müsin salgılayabilir, 3. Tümör hücreleri sülfomüsineri oluşturacak enzimatik kapasiteye sahip değildirler (17).

Kozuka ve arkadaşları (5), nonneoplastik safra keselerinde goblet hücrelerini %41.4, Paneth hücrelerini %20.8 oranında gözlerken, goblet hücrelerini kanser içinde %56.4, kanser çevresinde %61.8, Paneth hücrelerini kanser içinde %9.1, kanser çevresi mukozada ise %21.8 oranında gözlemiştir. Ayrıca adenomların büyüklüğü arttıkça karsinoma gelişme riskinin arttığını, goblet ve Paneth hücrelerinin görülme insidansının da büyüklük arttıkça arttığını ileri sürdüler. Albores Saavedra ve arkadaşları (18), safra kesesindeki 18 karsinoma in situ'nun 1/3'üne goblet hücrelerinin varlığını eşlik ettiğini gözlemiştir.

Epitelyal metaplazinin preneoplastik bir durum olduğu ve sonra displaziye daha sonra ise karsinoma dönüştüğü, nazal kavitede (3), midede (1,8,20) ve özefagusta (2) gösterilmiştir.

Albores-Saavedra (11), intestinal metaplaziden karsinoma gelişemeyeceğini savunmaktadır. Safra kesesi karsinomasının endemik olduğu bölgelerde intesti-

nal metaplazinin sık görüldüğüne, ancak endemik olmadığı bölgelerde de sık görüldüğüne işaret ederek intestinal metaplazinin prekanseröz bir lezyon sayılmaması gerektiğine dikkati çekmektedir (11).

Tsutsumi ise mide ve safra kesesinde görülen intestinal metaplazileri inceleyerek her iki organın intestinal metaplazilerinde hücre kinetiği ve fenotipik durumların farklı olduğunu ve bu sebeple safra kesesindeki intestinal metaplazinin prekanseröz sayılmaması gerektiğine işaret etmektedir (12).

Sonuç olarak, safra kesesinde intestinal metaplazinin muhtemelen karsinoma ile ilişkisi vardır. Ancak karsinoma için predispozan bir faktör veya prekanseröz bir durum olduğu henüz tartışmalıdır (21,22).

intestinal metaplazinin karsinomada olduğu gibi fundusda sık görülmesi (23), ileri yaşlarda görülmesi, karsinoma, displazi ve adenomlara eşlik etmesi, kadınlarda sık görülmesi gibi durumlar karsinoma ile ilişkisini gösteriyorsa da karsinomun endemik olmadığı bölgelerde de sık görülmesi, midedeki intestinal metaplazi ile hücre kinetiği ve fenotipik yönden farklı olması çok sık görülmesine rağmen safra kesesi karsinomalarının az görülmesi (24-27) ve karsinom ile ilişkisinin tam olarak gösterilememesi sebebi ile safra kesesindeki intestinal metaplaziyi prekanseröz olarak kabul etmek zordur. Ancak ileride geniş serilerde yapılacak çalışmalar buna ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- Kawachi T, Kikuko K. Studies of intestinal metaplasia in the gastric mucosa by detection of disaccharidases with Tes-Tape". Journal of the Natl. Cancer Inst 1974; Vol 53 No 1:19-23
- Haggitt RC, Ellis H, Colcher H, Adenocarcinoma Complicating Columnar Epithelium-lined (Barrett's) Esophagus. Am J Clin Pathol 1978; 70:1-5.
- Dowling GP, Kelly JK. The Histogenesis of Adenocarcinoma of the Gallbladder, Cancer 1986; 58:1702-08.
- Albores-Saavedra J. The precursor lesions of Invasive Gallbladder Carcinoma, Hyperplasia, Atypical hyperplasia and carcinoma in situ. Cancer 1980; 45:919-27.
- Kozuka S. Significance of Intestinal metaplasia for the Evolution of Cancer in the Biliary Tract. Cancer 1984; 54:2277-85.
- Kozuka S, Hachisuka K. Incidence by Age and Sex of Intestinal Metaplasia in the Gallbladder. Human Pathol 1984; 15:779-84.
- Kozuka S, Tsubone M, Yasui A. Relation of Adenoma to Carcinoma in the Gallbladder. Cancer 1982; 50:2226-34.
- Yamagiva H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. Acta Pathol, Jpn 1986; 36 (7):989-97.
- Lauren P, Sorvan TE, Staining of Paneth cells with Best's Carmine after methylation. Stain Technology 1967; Vol 42 No 6:311-5.
- Spicer SS. Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. The Journal of Histochemistry and Cytochemistry 1965; Vol 13 No 3:211-34.
- Albores-Saavedra J, Nadji M, Henson DE. Intestinal type Adenocarcinoma of the gallbladder. Am J Surg Pathol 1986; 17:614-20,
- Tsutsumi Y, Nagura H. Immune aspects of intestinal metaplasia of the stomach, an immunohistochemical study, Virchows Arch (Pathol Anat) 1984; 403:345-59.
- Laitio M. Morphology and Histochemistry of Non-tumorous gallbladder epithelium. A, series of 103 cases. Pathology Res, Pract 1980; 167:335-45.
- Albores-Saavedra J, Nadji M, Henson DE. Intestinal metaplasia of the gallbladder. A morphologic and immunocytochemical study. Human Pathol 1986; 17:614-20.
- Delaquerriere L, Tremblay G. Argentaffine Cells in Chronic Cholecystitis, Archives of Pathol 1962; 74:64-73.
- Esterly JR. Mucin histochemistry of human gallbladder: Changes in Adenocarcinoma, Cystic fibrosis, and Cholecystitis. J Natl Cancer Inst 1968; 40:1-11.
- Moore MA. Intestinal metaplasia and altered enzyme expression in propyl nitrosamine-induced Syrian hamster cholangiocellular and gallbladder lesions. Virchows Arch (Cell Pathol) 1986; 51:29-38.
- Albores-Saavedra J, Angeles-Angeles A. Carcinoma in situ of the gallbladder. A clinicopathologic study of 18 cases. Am J Surg Pathol 1984; 8:323-33.
- Jass JR. Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. J Clin Pathol 1980; 33:801-10.
- Laitio M, Hakkinen I, Intestinal-type carcinoma of gallbladder. Cancer 1975; 36:1668-74.
- Ojeda VJ, Shilkin KB, Pimalignant epithelial lesions of the gallbladder. A prospective study of 120 cholecystectomy specimens. Pathology 1985; 17:451-4.
- Putz P. Proliferative Changes in the epithelium of the human lithiasic gallbladder. J Natl. Cancer Inst 1978; 60:283-7.
- Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Pathologic basis of disease: 33-34, Third edition, 1984, WB Saunders Company Igaku-Shoin/Saunders
- Segura DI, Mentero C. Histochemical Characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. Cancer 1983; 52:498-503.
- Teglbjerg PS, Nielsen HO. Small intestinal type and colonic type intestinal metaplasia of the human stomach. Acta Path. Microbiol. Scand, Sect. A 1978; 86:351-5.
- Tsutsumi Y, Nagura H. A novel subtyping of intestinal metaplasia of the stomach, with special reference to the histochemical characterizations of endocrine cells. Virchows Arch (Pathol Anat) 1983; 401:73-88.
- Tsutsumi Y, Nagura H. Immune aspect of intestinal metaplasia of the stomach. An immunohistochemical study. Virchows Arch (Pathol Anat) 1984; 403:345-59.