

İNSİDENTAL SAFRA KESESİ KARSİNOMLARINDA METAPLAZİ ARAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Presence of Metaplasia on Incidentally Diagnosed Gallbladder Carcinoma: Single Institution Experience

İlke Evrim Seçinti¹, Egemen Akıncioğlu²

¹ Mersin Kamu Hastaneler Birliği Silifke Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, MERSİN

² Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Amaç: Hastanemiz Akdeniz Bölgesi'nde yer alan bir ilçede hizmet veren tek ikinci basamak sağlık kurumudur. Çalışmamızın amacı hastanemizde insidental olarak saptanan safra kesesi karsinomu sıklığını belirlemek ve safra kesesi karsinomu gelişiminde metaplazi-displazi- karsinom sekansını irdelemektir. Ayrıca safra kesesi karsinomuna eşlik eden preneoplastik patolojik lezyonlar ile klinik bulguları gözden geçirip, bunları literatür bulgularıyla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2009- Aralık 2015 tarihleri arasında Silifke Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü'ne kendi hastanemiz ve komşu ilçe hastanelerinden ulaşan, kolesistit veya kolelitiazis nedeniyle kolesistektomi yapılmış 1201 hastanın kolesistektomi materyallerine ait tıbbi kayıtları inceledik. Safra kesesi karsinomu olan olguların preparatlarını retrospektif olarak yeniden değerlendirdik. Safra kesesi karsinomu oranımızı, insidental safra kesesi karsinomu oranımızı, safra kesesi karsinomunun preoperatif ve intraoperatif tanı oranını, yaş ve cinsiyet dağılımını belirledik. Safra kesesi karsinomunun prognostik kriterleri ve displazi gibi preneoplastik lezyonların varlığı ile eşlik eden metaplazi, kolesistit, kolelitiazis, kolesterolozis gibi safra kesesi hastalıklarını belirledik. İnsidental karsinomlarda metaplazi-displazi birliktelik oranlarını belirledik. Eşlik eden metaplazinin tipini belirlemek için Periodic Acid Schiff+ Alcian Blue (PAS+AB) histokimyasal boyası uyguladık.

Bulgular ve Sonuç: Safra kesesi karsinomu oranımız % 0,58, insidental olarak saptanan Safra kesesi karsinomu oranımız %0,49' dur. Yaş ortalaması 70,7, kadın/erkek oranı:5/2'dir. Çalışmamızda histopatolojik ve histokimyasal incelemede olguların tümünde intratümöral intestinal metaplazi, insidental safra kesesi karsinomlarında ise %83,3 oranında metaplazi-displazi birlikteliği bulundu. Bu birliktelik de metaplazi-displazi-karsinom sekansını desteklemektedir. Kolesistektomi materyallerinde özellikle intestinal metaplazinin görüldüğü vakaların displazi açısından daha dikkatli değerlendirmesi gereklidir. Bu durumlarda örneklem sayısının artırılması ile insidental saptanabilen in-situ ve mikroinvaziv karsinom sayısının artacağı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Safra kesesi karsinomu, İnsidental, Displazi, Metaplazi

ABSTRACT

Aim: Our hospital is the only secondary health institution in a town in the Mediterranean region. The aim of our study is; to determine the incidental gallbladder carcinoma, to examine the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the gallbladder carcinoma occurrence. On the other hand, one of the other aim is to examine preneoplastic pathological lesions, clinical findings accompanying to gallbladder carcinoma, thus to compare with the literature.

Material and Methods: We examined the medical records of 1201 patients' cholecystectomy materials coming from the district hospitals and our hospital to our pathology department, between November 2009- December 2015. All the samples were resected, because of cholecystitis or cholelithiasis. We re-evaluated the preparates of patients with gallbladder carcinoma. We determined gallbladder carcinoma rate, incidental gallbladder carcinoma rate, preoperative and intraoperative diagnosed gallbladder cancer rate, and also the age and sex distribution. We determined the prognostic criteria of gallbladder cancer and metaplasia accompanied with the presence of preneoplastic lesions such as dysplasia, cholecystitis, cholelithiasis, gallbladder disease and cholesterolosis. We identified the rates of metaplasia-dysplasia associated with incidentally carcinomas. We applied Periodic Acid Schiff+Alcian Blue (PAS+AB) as histochemical dye to determine the type of concomitant metaplasia.

Results and Conclusion: While our gallbladder carcinoma rate was 0.58%, our incidental gallbladder carcinoma rate was 0.49%. The mean age 70.7 and female/male ratio was 5/2. In our study, we found intratumoral intestinal metaplasia in all of the cases and 83.3% of metaplasia-dysplasia concomitancy in incidental gallbladder carcinoma with histopathological and histochemical examination. These findings support the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. We decided that cholecystectomy materials especially including intestinal metaplasia should be examined carefully in terms of dysplasia. We consider that number of the incidental carcinoma in situ and incidental microinvasive carcinoma will rise with the number of samples in these conditions.

Gönderme tarihi / Received: 07.01.2016 Kabul tarihi / Accepted: 13.01.2016

İletişim: Dr. İlke Evrim SEÇİNTİ Mersin Kamu Hastaneler Birliği Silifke Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Mersin

Tel: 0-506-6899626 E-posta: ilkevrim@gmail.com

GİRİŞ

Safra kesesi karsinomu (SKK) tüm gastrointestinal maligniteler arasında altıncı sırada yer alır (1). Patogenezi tam belli değildir. Genetik olarak ise displazi-karsinom sekansı ve daha az oranda adenom-karsinom sekansı safra kesesi karsinomu gelişimindeki iki ana morfolojik yoldur (2,3). Bu süreçte yaş, cinsiyet, obezite gibi demografik bulgular ile kronik kolesistit ve kolelitiazis gibi klinik bulguların rol aldığı bilinmektedir (1).

Displazi hücresel ve yapısal atipisine göre hafif ve/veya şiddetli olmak üzere ikiye ayrılır. Safra kesesinde tek başına ya da adenom veya karsinom ile birlikte bulunabilir (4-7). Karsinom ve displaziye sıklıkla metaplastik lezyonlar eşlik eder (4-7). Safra kesesinden genellikle intestinal ve gastrik metaplazi görülürken daha az olarak skuamöz ve pankreatik asiner metaplaziler de görülebilir. Gastrik metaplazi en sık görülen metaplazi tipi olup, kolesistektomi materyallerinin %75'inden fazlasında bulunur (4). SKK'larında ise en sık intestinal metaplazi görülür (2, 8).

Hastanemiz Akdeniz Bölgesi'nde yer alan bir ilçede hizmet veren tek ikinci basamak sağlık kurumudur. Çalışmamızın amacı hastanemizdeki insidental olarak saptanan safra kesesi karsinomu sıklığını belirlemek, metaplazi-displazi-karsinom sekansını irdelemek ve aynı zamanda eşlik eden preneoplastik patolojik lezyonları ve klinik bulguları gözden geçirip literatür bulgularıyla karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2009- Aralık 2015 tarihleri arasında Silifke Devlet Hastanesi Patoloji Bölümü'ne kendi hastanemiz ve komşu ilçe

hastanelerinden ulaşan, kolesistit veya kolelitiazis nedeniyle kolesistektomi yapılmış 1201 hastanın kolesistektomi materyallerine ait tıbbi kayıtları inceledik. Bu dönemdeki toplam 1201 hastanın 7'sinde safra kesesi karsinomu mevcuttu. 2 olgunun operasyonu dış merkezde yapılmış, sadece patolojik inceleme için hastanemize gönderilmişti. SKK olan olguların preperatlarını retrospektif olarak yeniden değerlendirdik. SKK oranımızı, insidental SKK oranımızı, SKK'nun preoperatif ve intraoperatif tanı oranını, yaş ve cinsiyet dağılımını belirledik. SKK'nun derecesi, patolojik evresi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve displazi gibi preneoplastik lezyonların varlığı ile eşlik eden metaplazi, kolesistit, kolelitiazis, kolesterolozis gibi safra kesesi hastalıklarını, insidental karsinomlarda metaplazi-displazi birliktelik oranlarını belirledik. Eşlik eden metaplazinin tipini belirlemek için Periodic Acid Schiff+ Alcian Blue (PAS+AB) histokimyasal boyası uyguladık. Tümörün patolojik evrelendirmesinde American Joint Committee on Cancer (AJCC) kriterlerini temel aldık. Hastaların klinik ve histopatolojik bulgularını literatür verileriyle karşılaştırdık.

BULGULAR

74 aylık bir süreçte hastanemizin Patoloji Bölümü'ne 1201 kolesistektomi materyali ulaşmıştır. Patolojik inceleme sonucunda 7 olgu safra kesesi karsinomu tanısı almıştır (Şekil 1). Displazi, in situ karsinom veya mikroinvaziv karsinom tanısı almış vaka saptanmamıştır. Bu vakalardan birisinde preoperatif olarak SKK şüphesi (%14), birinde ise intraoperatif SKK şüphesinin (%14) mevcut olduğu öğrenilmiştir. Diğer beş vaka histopatolojik inceleme sonucu tanı almıştır. SKK oranımız % 0,58, insidental olarak saptanan SKK oranımız %0,49,

olgularımızın yaş ortalaması 70.7, kadın/erkek oranımız:5/2'dir.

Tablo 1. Demografik ve klinik veriler.

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	Şikayet	USG bulguları	Ön tanı
1*	68	K	Karın ağrısı- bulantı- kusma	Ulaşılamadı	Akut kolesistit
2	73	E	Karın ağrısı- bulantı	Ulaşılamadı	Akut kolesistit
3	78	K	Karın ağrısı- bulantı- kusma	Duvar kalınlığı:3,3 mm. Kese duvarında lümeneye doğru uzanım gösteren 20x21 mm boyutlarında yüzeyi polipoid hiperekojen görünüm dikkati çekmiştir (duvara fiske çamur? Milimetrik taşlar?)	Akut taşlı gangrenöz kolesistit
4	79	K	Karın ağrısı	Safra kesesi hidropik izlendi. Kese lümeninde seviyelenme gösteren safra çamuru ile uyumlu ekojen görünüm mevcuttu.	Kronik taşlı kolesistit
5**	75	K	Karın ağrısı	Kese lümeninde büyüğü 5 mm ulaşan birkaç adet kalkül izlenmiştir.	Kronik taşlı kolesistit
6	52	K	Karın ağrısı- bulantı	Safra kesesi volümü artmıştır. Kese içinde büyüğü 1 cm multipl kalkül izlendi. Kese duvar kalınlığı artmıştır.	Safra kesesi karsinomu? Karaciğer karsinomu?
7	70	E	Karın ağrısı	Duvar kalınlığı normal. Lümen içinde 12 mm çapında ölçülen lobüle konturlu ekojen solid lezyonlar (Polip? Yoğunlaşmış safra çamuru?)	Subakut taşlı kolesistit

*: İntraoperatif SKK şüpheli vaka.

** : Preoperatif SKK şüpheli vaka

USG'de olgulardan birinde (3 nolu olgu) kese içinde taş, duvar kalınlığı artışı (3,3 mm) ve hiperekojen lezyon (polip şüphesi, 20 mm çapında) bulguları bir arada mevcuttur. Diğer hiperekojen lezyon (polip şüphesi, 12 mm

çapında) izlenen olguda (7 nolu olgu) taş izlenmezken duvar kalınlığı da normal bulunmuştur. Olguların yaş, cinsiyet dağılımı, başvuru şikayetleri, USG bulguları, klinik ön tanıları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Olguların makroskopik- histopatolojik bulgularının ve sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.

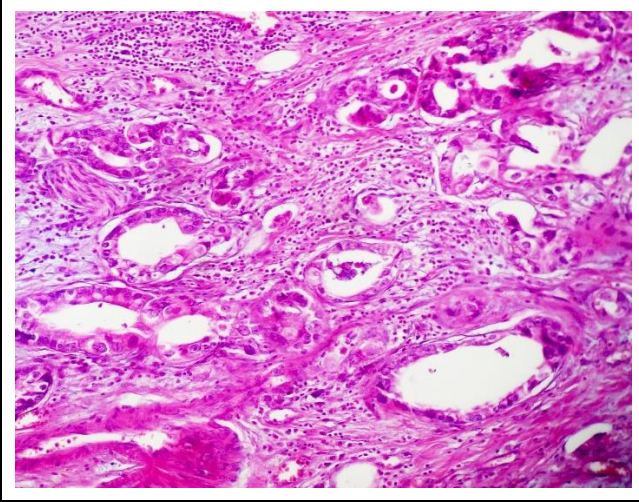
Olgu No	Makroskopik tümör yapılanması	Patolojik Tanı	Tümörün derecesi (grade)	Patolojik Evre (pT)	Perinöral invazyon	Lenfo-vaskülerinvazyon	Sağkalım (ay)
1	Diffüz	Adenokarsinom	Orta	pT3	Var	Var	Ulaşılamadı
2	Diffüz	Adenokarsinom	İyi	pT2	Var	Var	Ulaşılamadı
3	Diffüz	Adenokarsinom	Orta	pT2	Var	Var	38
4	Polipoid	Adenokarsinom	İyi	pT1b	Var	Var	31
5	Diffüz	Adenokarsinom	Az	pT2	Yok	Var	24
6	Diffüz	Adenokarsinom	Orta	pT3	Var	Var	2
7	Polipoid	Adenokarsinom	İyi	pT2	Var	Var	19

Tablo 3. Olgularımızdaki diğer safra kesesi hastalıkları ile metaplazi ve displazilerin karşılaştırılması.

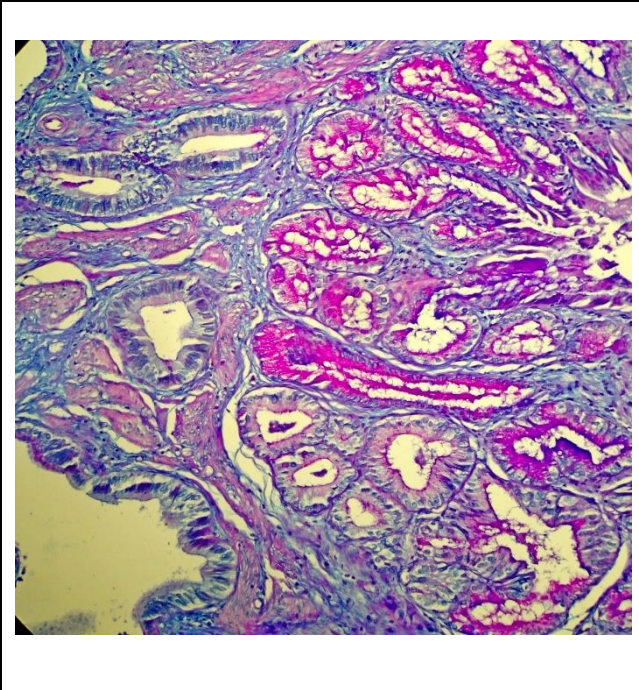
Olgu No	Akut Kolesistit	Kronik Kolesistit	Kolelitiazis	Kolesterolozis	İntestinal Metaplazi	Pilorik Metaplazi	Tümör çevresinde düşük dereceli displazi	Tümör çevresinde
1	-	+	-	-	+	-	+	-
2	+	-	+ (1,5 cm çapında tek)	-	+	+	+	+
3	+	+	+ (2 cm çapında tek)	-	+	-	+	+
4	-	+	+ (1-2 mm çaplarında multipl)	-	+	-	+	+
5	-	+	+ (5 mm çapında multipl)	-	+	+	+	+
6	-	+	-	-	+	-	-	+
7	-	+	-	+	+	-	-	-

+: var -:yok

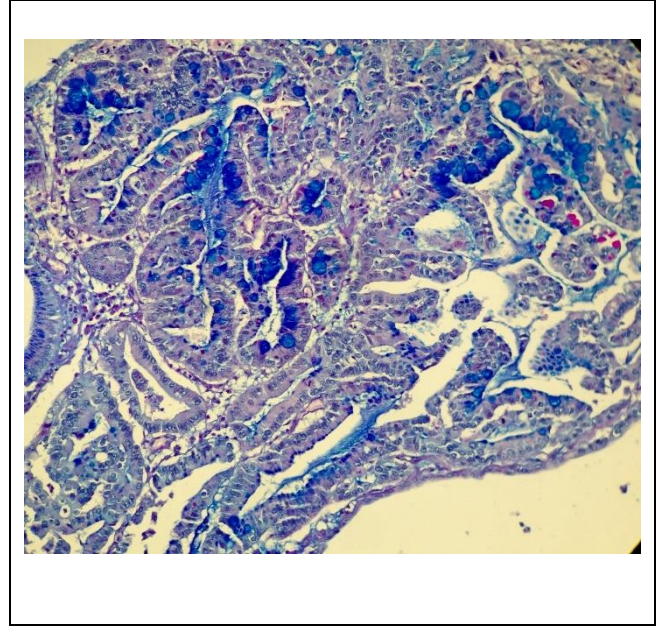
Şekil 1. Safra kesesi muskularis propria ve serozada irregüler adenoid yapılar şeklinde infiltrate olan adenokarsinom. Sağ üst tarafta tümörün perinöral invazyonu izleniyor. H&E, x 200



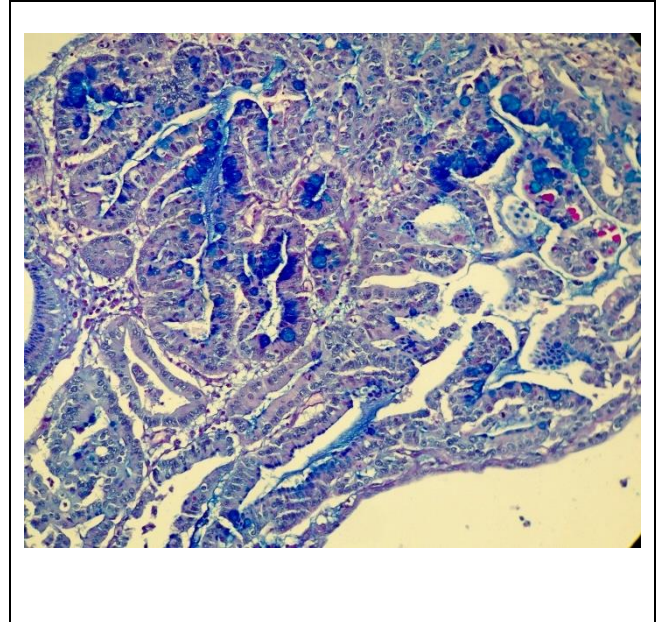
Şekil 2. Sağda tümöre komşu pilorik metaplazi alanları. PAS+AB pH 2,5 x200



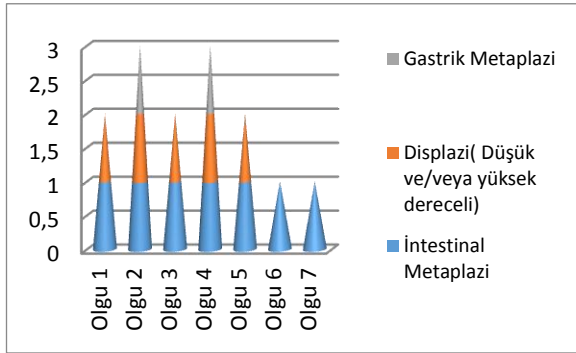
Şekil 3. Tümöre eşlik eden intestinal metaplazi alanları. PAS+AB pH 2,5 x200



Şekil 4. Epitelde polarite kaybı ve sıralanma artışı ile hücrelerde nükleer atipi ve mitozun izlendiği yüksek dereceli displazi alanı. H&Ex400



Şekil 5. SKK olgularımızdaki displazi ve metaplazi birlikteliği.



Her olgu için safra kesesi karsinomunun makroskopik ve histopatolojik bulguları ile sağ kalım süreleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Tümörlerin duvar kalınlıkları 5 mm- 10 mm arasında değişmektedir. 2 olgumuzda karaciğer dokusu izlenmiştir. En uzun takip süresi 38 ay olup sadece 1 vaka (6 nolu olgu) exitus olmuştur.

PAS+AB ile iki olgumuzda nötral müsin (Şekil 2), yedi olgumuzda ise asidik müsin lehine boyanma saptanmıştır (Şekil 3). Yedi SKK vakamızın altısında (%85.7’sinde) displazi saptanmıştır (Şekil 4). İnsidental safra kesesi karsinomlarında %83.3 oranında metaplazi-displazi birlikteliği saptanmıştır. SKK’na eşlik eden metaplaziler ve displazi birliktelikleri Şekil 5’de grafikte gösterilmiştir.

SKK’a eşlik eden diğer safra kesesi hastalıkları, metaplaziler ve displaziler Tablo 3’te özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Safra kesesi karsinomu tüm gastrointestinal maligniteler arasında altıncı sırada yer alır. Bilier sistemin en sık görülen kanseridir. Prognozu oldukça kötüdür (1). Erken evre tümörlerde bulantı, kusma gibi non spesifik

semptomları olduğu, bu semptomlar aynı zamanda kolesistit ve kolelitiazisde de bulunabildiği için tanı genellikle insidental olarak konulur. Literatürdeki insidental SKK insidansı % 0,09 – 3,3 arasında değişmektedir (9, 10). Amiraslanov ve ark. laparoskopik kolesistektomi uygulanan olgulardan oluşan serilerinde %0,24 oranında insidental SKK saptamışlardır ve orandaki bu düşüklüğün patolojide örneklem sayısının azlığı ile ilişkili olabileceğine vurgu yapmışlardır (11). Hastanemizdeki insidental SKK oranımız %0,49’dur. Literatürde verilen oranın düşük değerine daha yakın olmamızın sebebi retrospektif bir çalışma olduğu için örneklem sayısının azlığı olabileceği gibi hastanemizin bulunduğu coğrafya ile de ilişkili olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar Asya, Güney Amerika ve Orta Avrupa’da SK kanseri insidansının yüksek, Kanada, Avustralya ve Akdeniz’de düşük olduğunu bildirmektedir (1,12).

SKK görülme oranı yaşla artar. Ortalama görülme yaşı 72’dir, olguların 2/3’ü 65 yaşın üzerindedir (12) ve bizim hastalarımızın yaş ortalamasını da 70.7 ’dir. Dünyanın değişik yerlerinde SKK kadın/ erkek oranı 1/1-5/1 arasında değişmektedir ve ortalama 3/1 civarındadır. Kadınlarda fazla görülmesinde multiparite ve yüksek gebelik oranı gibi hormonal durumlar suçlanmaktadır (13). Çalışmamızda kadın/erkek oranımız 5/2’dir ve bu oran literatür verileriyle uyumludur.

Kolelitiazis SKK’larının %85’inde bulunmaktadır. Kolelitiazis risk faktörlerinden olan kadın cinsiyet, multiparite ve obezite (özellikle eşlik eden kolesterol taşları) SKK’larının da risk faktörleridir. Bu durum kolelitiazisin SKK için predispozan faktör olmasını açıklayabilir.

Patogeneizde ise kolelitiazisin sebep olduğu kronik irritasyonun ve sekonder safra asitleri gibi karsinojenlerin lokal üretimindeki artışın displazi ve karsinoma yol açtığı düşünülmektedir (14). Kanser riski; taşın boyutu, hacmi, ağırlığı ve taşların sayısı arttıkça artar, ancak taşın bileşenlerinin etkisi tam olarak bilinmemektedir (15). Çalışmamızda dört olgumuzda safra kesesinde taş, tüm hastalarımızda da akut veya kronik kolesistit vardı (Tablo 3). Kolelitiazis - SKK birlikteliği oranımızın literatür bulgularının altında olduğu belirlendi (%57.1). Şili'de 1366 SKK' nun morfolojik bulguları üzerine yapılan bir çalışmada, safra kesesinde kolesterolozis bulunan olgularda bulunmayanlara göre kanser görülme olasılığının 9,2 kat daha az olduğu bildirilmiştir (16). Yedi olgumuzun sadece birinde (%14) kolesterolozis mevcuttu (Tablo 3).

USG, kolay ulaşılabilirliği ve ucuz olmasından dolayı safra kesesi hastalıklarında ilk başvuru olan görüntüleme yöntemidir (17). Erken evre SKK'da ultrasonografik bulgularla tanı koymak zordur. Safra kesesi (SK) duvar kalınlaşması, taşlar, kitle ve perikolesistik koleksiyon hem kolesistit ve hem de SKK'nda görülebilir (18). SK mukozasında diffüz kalınlaşma, SK duvarının kalınlaşması (>12 mm), mural kalsifikasyon, lümene çıkıntı yapan kitle, karaciğer ve SK arasındaki aralığın kaybı öncelikle SKK'nu akla getiren ultrasonografik bulgulardır (17). Olgularımızın 2'sinde USG'de SK duvar kalınlığında artış görülmüştür, ancak en fazla duvar kalınlığı 3,3 mm olarak ölçülmüştür. 3 olgumuzda da taş veya taşlar bulunmaktadır. Bu bulguları ultrasonografik olarak kolesistitten ayırt etmek zordur. İki olgumuzda da polipoid lezyon şüphesi bulunan hiperekojen kitle

mevcuttur. Literatürde küçük polipoid karsinomların kolesterol polibi, adenom, yapışık taş, safra çamuru veya kan pıhtısından ayırt edilebilmesinin güç olduğu bildirilmektedir (17).

Preoperatif olarak hastaların %20' sinden azına SKK tanısı konabilmektedir (19). Spesifik klinik ve serolojik belirteçlerin yokluğu ve spesifik fizik muayene bulgusunun olmaması sebebiyle preoperatif tanı konabilen hastalar genellikle ileri evrededir (12). Çalışmamızda 7 olgunun sadece birinde (%14) preoperatif SKK şüphesi mevcuttu. Bu olgumuz diğer olgularımıza göre daha ileri evre (pT 3) idi.

Literatürde çeşitli yayınlarda sağ kalım oranları ile ilgili 8.1-68 ay arası veriler mevcuttur (9,20,21). Fransa'da yapılan, 724 olgu içeren çok merkezli bir çalışmada ortalama sağ kalım süresi T1 ve T2 tümörlerde sırasıyla 22 ve 20 ay, T3 ve T4 tümörlerde ise, rezeksiyon cerrahisi uygulanmış olsa da 7 aydan daha kısa olarak saptanmıştır (22). Çalışmamızda en uzun takip süresi 38 ay olup, ortalama sağ kalım süresi 22,8 aydır. Preoperatif SKK şüphesi bulunan vaka tanı anında Evre 4 olup, operasyondan 2 ay sonra exitus olmuştur.

SKK'larının %98'ini epitelyal tümörler oluşturur. Bunların %90'ı adenokarsinom subtipidir ve 2/3' ü orta veya az diferansiyedir. Geri kalan kısmını papiller, müsinöz, skuamöz ve adenoskuamöz karsinomlar oluşturur (23-25). SK adenokarsinomların histolojik derecelendirmesi tübül formasyonuna göre yapılır. Tübül formasyonu %95'in üstünde ise iyi diferansiye; %40-%95 arasında ise orta diferansiye, %5-%39 arasında ise az diferansiye olarak belirtilir (4). SK'ları makroskopik olarak diffüz büyüme (%70) veya polipoid (%30) kitle şeklinde görülebilir (26).

Çalışmamızdaki olguların %100'ü adenokarsinom olup, makroskopik olarak %71,4'sinin diffüz, % 28,5'u polipoid şekilde büyüme paterni göstermişti. Polipoid gelişim gösteren 3 olgumuzdan 2'si iyi diferansiye iken, diffüz gelişim gösteren 5 olgumuzdan sadece 1'i iyi diferansiyedir.

Displazi, SK'inde tek başına ya da adenoma veya karsinoma ile birlikte bulunabilir (4-7). Literatürde SK patolojilerinin değerlendirilmesinde reaktif atipi ile düşük dereceli displazinin karışabildiği, ülserasyon ve inflamasyonun yoğun olduğu vakalarda görülen değişikliklerin reaktif yönünde yorumlanması gerektiği vurgulanmaktadır (2, 4, 26). Displaziler genellikle taş ve inflamasyonla birlikte (4,26). Karsinom ve displaziye sıklıkla metaplastik lezyonlar eşlik eder (4-7). Literatürde çeşitli yayınlarda intestinal metaplazinin karsinom gelişiminde önemli rolü olduğu (8) ve antral tip metaplazi ile karşılaştırıldığında intestinal metaplazi- displazi ilişkisinin anlamlı olduğu gösterilmiştir (2). Bazı çalışmalarda mikroskopik incelemeye alınan örneklem sayısını arttırarak displazi ve metaplazi gibi prekanseröz lezyonların görülme sıklığında artış elde edilmiştir (27). Çalışmamızda yedi SKK vakamızın %85.7'sinde displazi (Şekil 4), %100'ünde intestinal metaplazi (Şekil 3), %28,5 'unda gastrik metaplazi (Şekil 2) saptanmıştır. İntestinal metaplazi odaklarının tamamının intratümöral olması dikkat çekicidir. Altı vakada (tüm SKK vakalarının %85.7'si, insidental SKK vakalarının %83.3'ü) displaziye intestinal metaplazi eşlik ederken, sadece iki vakada (tüm SKK vakalarının %28.5, insidental SKK vakalarının %16.6) gastrik metaplazi eşlik etmektedir. Çalışmamızda özellikle tüm vakalarımızda intestinal metaplazi oluşu ve

metaplazi odaklarının intratümöral oluşu intestinal metaplazi-displazi-karsinom sekansını desteklemektedir (Şekil 4). Ancak bazı olgularımızda metaplazi ve karsinom bulunmasına rağmen displazi bulunmamasını retrospektif bir çalışma yapmamız nedeniyle örneklem sayımızın azlığından kaynaklanabileceğini düşündük.

Çalışmamızda 1201 hastanın raporları retrospektif olarak gözden geçirildiğinde hiç displazi, in situ karsinom veya mikroinvaziv karsinom tanısı rapor etmemiş olduğumuzu fark ettik. Bu durum bize, var olan düşük dereceli displazi odaklarını reaktif yönünde yorumlamış olabileceğimizi düşündürmektedir. Çalışmamızda insidental safra kesesi karsinom oranımızın %0,49 gibi literatürün alt sınırına yakın olması ve intestinal metaplazi- displazi-karsinom birlikteliğini %85,7 oranında bulmamız nedeniyle kolelitiazis veya kolesistit sebebiyle gönderilen kolesistektomi materyallerinin histopatolojik incelemesinde; intestinal metaplazi gördüğümüz vakalarda, reaktif atipi yönünde yorumladığımız epitel değişiklikleri mevcutsa örneklem sayısını arttırarak düşük dereceli displazi açısından tekrar gözden geçirmemiz gerektiğini düşündük. Bu yaklaşım ile insidental saptanabilen in situ ve mikroinvaziv safra kesesi karsinomu sayısının artacağı kanısındayız. Bu nedenle de bundan sonraki yaklaşımımızın bu yönde revize edilmesine karar verdik.

Bu çalışma her ne kadar tek merkezli bir çalışma olsa da, bizim yaklaşımımızı değiştirmiştir. Çalışmanın tekrarının daha fazla hasta sayısı ile çok merkezli ve prospektif olarak yapılması durumunda yeni çalışmalarda da benzer sonuçların alınabileceği ve belki de bu tür

vakalarda daha kesin bir yol haritası çizilebileceği kanısındayız.

REFERANSLAR

1. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014;7(6):99-109.
2. Mukhopadhyay S, Landas SK. Putative precursors of gallbladder dysplasia: a review of 400 routinely resected specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129(3):386-90.
3. Duarte I, Llanos O, Domke H, Harz C, Valdivieso V. Metaplasia and precursor lesions of gallbladder carcinoma. Frequency, distribution, and probability of detection in routine histologic samples. *Cancer* 1973;72:1878-84.
4. Adsay NV. Gallbladder, Extrahepatic Biliary Tree and Ampulla. In Sternberg's (eds) *Diagnostic Surgical Pathology*. 6th ed. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA 2015, 1770- 846.
5. Sasatomi E, Tokunaga O, Miyazaki K. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7(6):556-67.
6. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93(8):615-23.
7. Albores-Saavedra J, Alcántra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 1980;45(5):919-27.
8. Maesawa C, Ogasawara S, Yashima-Abo A, Kimura T, Kotani K, Masuda S, et al. Aberrant maspin expression in gallbladder epithelium is associated with intestinal metaplasia in patients with cholelithiasis. *J Clin Pathol* 2006;59(3):328-30.
9. Genç V, Onur Kırımker E, Akyol C, Kovaay AF, Karabörk A, Tüzüner A et al. Incidental gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy in members of the Turkish population with gallstone disease . *Turk J Gastroenterol* 2011; 22(5): 513-16.
10. Waghmare RS, Kamat RN. Incidental GallBladder Carcinoma in Patients Undergoing Cholecystectomy: A Report of 7 Case. *J Assoc Physicians India* 2014;62(9):793-6.
11. Amiraslanov A, Yusif-Zade K, Musayev J. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan olgularda safra kesesinin histopatolojik profili. *Marmara Medical Journal* 2015; 28: 32-7.

12. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder Cancer in the 21st Century. *J Oncol* 2015;2015.
13. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer world wide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118(7):1591-602.
14. Shaffer EA. Gallbladder Cancer: The Basics. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2008;4(10):737-41.
15. Shrikhande SV, Barreto SG, Singh S, Udwardia TE, Agarwal AK. Cholelithiasis in gallbladder cancer: coincidence, cofactor, or cause!. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(6):514-9.
16. Roa I, Ibacache G, Muñoz S, de Aretxabala X. Gallbladder cancer in Chile: Pathologic characteristics of survival and prognostic factors: analysis of 1,366 cases. *Am J Clin Pathol.* 2014 May;141(5):675-82.
17. Hennedige TP, Neo WT, Venkatesh SK. Imaging of malignancies of the biliary tract- an update. *Cancer Imaging* 2014;22:14:14.
18. Sujata J, Rana S, Sabina K, Hassan MJ, Jairajpuri ZS. Incidental Gall Bladder Carcinoma in Laparoscopic Cholecystectomy: A Report of 6 Cases and a Review of the Literature. *J Clin Diagn Res.* 2013 Jan;7(1):85-8.
19. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Tumors of Gall Bladder, Extrahepatic Bile Ducts, And Ampulla of Vater. *Atlas of Tumor Pathology 3rd Series, Fascicle 27.* Washington D.C. Armed Forces institute of Pathology 1998; 51-60.
20. Sarli L, Contini S, Sansebastiano G, Gobbi S, Costi R, Roncoroni L. Does laparoscopic cholecystectomy worsen the prognosis of unsuspected gallbladder cancer? *Arch Surg* 2000; 135: 1340-4.
21. Kwon AH, Imamura A, Kitade H, Kamiyama Y. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *J Surg Oncol* 2008; 97: 241-5.
22. Cubertafond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994; 219: 275-80.
23. Orth K, Beger HG. Gallbladder carcinoma and surgical treatment. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385(8): 501-8.
24. Meyers WC, Jones RS. Disorders of the biliary system: V. Neoplasms. In: Meyers WC, Jones RS, Editors. *Textbook of Liver and Biliary System.* Philadelphia. J.B. Lippincott Company 1990: 319-50.
25. Levy AD, Murakata LA, Rohrmann CA Jr. Gallbladder Carcinoma: Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics* 2001;21(2):295-314.
26. Juan Rosai MD. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* 9th Ed, Philadelphia: Mosby; 2004. 1035-60.
27. Bolat F, Kayaselçuk F, Nursal TZ, Bal N, Tuncer İ. Kolesistektomilerde örnek sayısının artırılması ile histopatolojik bulguların korelasyonu. *Turk Patoloji Derg* 2007;23:137-42.