

VILOZNI ADENOM INTESTINALNOG TIPA ŽUČNE KESE

Bratislav Petrović¹, Aleksandar Petrović², Vesna Živković³, Malina Mitić⁴ i Vanja Petrović⁵

Prekancerozna stanja žučne kese i dalje predstavljaju predmet interesovanja istraživača u ovoj oblasti ali pouzdanog i definitivnog stava o njihovoj etiopatogenezi još uvek nema. Naime, mnoge regenerativno-reparativne promene u toku zapaljenja i holelitijaze u žučnoj kesi ne mogu se sa sigurnošću uvrstiti u lezije koje prethode malignoj alteraciji. Međutim, smatra se da bi promene koje se javljaju u sluzokoži, a metaplastično-displastičnog su tipa i mogu dovesti do maligne neoplazije, mogle biti jedan od puteva morfogeneze kancera. Ovaj oblik se smatra neneoplastičnim načinom nastanka kancera žučne kese. Drugi put kancerogeneze bio bi preko prekancerske neoplazije, tj. adenoma.

Cilj rada bio je da se na osnovu patohistoloških karakteristika polipa nađenog u holecistektomisanoj žučnoj kesi žene stare 70 godina, opredelimo za jedan od puteva morfogeneze kancera žučne kese.

Holecistektomija je urađena na osnovu ultrasonografskog nalaza polipa u žučnoj kesi. Makroskopski i mikroskopski je utvrđeno da je reč o viloznom adenomu intestinalnog tipa sa displazijom epitela trećeg stepena, što jasno ukazuje da se radi o adenomu sa pouzdanim znacima prekanceroze. Ovo potvrđuje teoriju adenoma-karcinoma sekvence, karakteristične za debelo crevo koja potvrdu nalazi i u ovom radu. *Acta Medica Medianae* 2010;49(3):50-54.

Cljučne reči: adenom, karcinom, žučna kesa, prekancerozno stanje

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra Niš¹
Institut za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Niš²
Institut za patologiju Medicinskog fakulteta Niš³
Dom za smeštaj odraslih lica Kulina⁴
Dom zdravlja Merošina⁵

Kontakt: Bratislav Petrović
Klinika za gastroenterologiju KC Niš
Bul. dr Zorana Đinđića 48
18000 Niš, Srbija
E-mail: bpetrovicNis@gmail.com

Uvod

Adenomi žučne kese predstavljaju retke benigne neoplazije epitela sluzokože sa malignim potencijalom, koje se mogu javiti i u drugim delovima gastrointestinalnog trakta (GIT), polipoznog su izgleda i dobro ograničeni (1). Benigne lezije su zastupljene u 0,3%-0,5% slučajeva u žučnim kesama odstranjenim zbog hroničnog holecistitisa ili kalkuloze (2,3), dok je učestalost samog viloznog adenoma žučne kese na autopsijskim serijama iznosila samo 0,08% (4). Međutim, ima mišljenja da su adenomi najčešće neoplazije u žučnoj kesi (5). Češći su kod žena nego kod muškaraca, a zastupljeni su kod bolesnika od 17 do 73 godine, pretežno kod starijih osoba ženskog pola (6,7). Retko stvaraju simptome i ponekad se slučajno otkrivaju ultrazvukom ili na holecistektomisanim žučnim kesama (6). Teško se razlikuju od zapaljenskih reakcija

sa hipertrofijom sluzokože i reaktivacijom tkiva. Međutim, ako nastanu na vratu žučne kese ili njenih vodova, stvaraju sliku opstrukcije.

Klinički, adenomi mogu proticati potpuno asimptomatski, retko se manifestuju tegobama u visini žučne kese. Mogu se uočiti kao fiksirani, radioluscentni defekti na holecistogramima, ali se danas uglavnom prepoznaju ultrazvučnim pregledom ili kompjuterizovanom tomografijom (CT) abdomena (1). Obično su solitarni, bilo da su pedunkularni ili sesilni, prečnika manjeg od 2 cm (8,9), iako je zabeležena pojava lezija veličine i do 4.5 cm (1). Multipla pojava adenoma je retka (10). Najčešće im je lokalizacija u telu, zatim fundusu i vratu žučne kese (10), mada ih drugi sreću u drugačijem rasporedu (11,12). Kao što je spomenuto, najčešće se udružuju sa holelitijazom i zapaljenjem (8,9,13,14), gotovo u 80-100%, zbog čega se prisustvo kalkulusa smatra faktorom u razvoju prekanceroznih stanja sluzokože žučne kese (13,15-18).

Prema makroskopskom izgledu njihovog rasta, adenomi žučne kese mogu biti: tubularni, papilarni ili vilozni i tubulopapilarni i nalikuju adenomima debelog creva (19). Po histološkim svojstvima se razvrstavaju na pilorični žlezdani, intestinalni i bilijarni tip (6). Tubularni adenomi rastu kao čvrsta izdignuća iznad sluzokože ljubičaste boje, dok papilarni tip ima karfiolast izgled. Većina je sastavljena od piloričnog tipa žlezda, dok drugi nalikuju onima nađenim u debelom crevu, pa se smatraju manifestacijom metaplastičnih promena sluzokože (20).

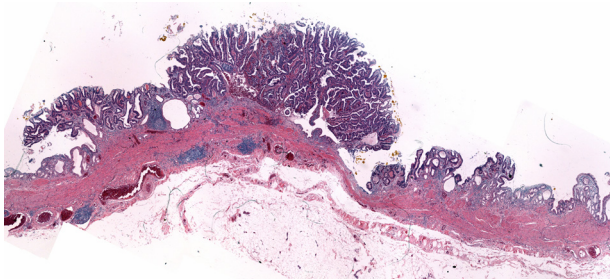
S druge strane, karcinom žučne kese je takođe redak među populacijom belaca i čini samo 3% svih neoplazmi GIT-a (21). Međutim, u Čileu, gde je najčešće zastupljen, u Meksiku, Indiji i Japanu, postoji visoka učestalost karcinoma žučne kese, koji može činiti i do 15% svih holecistektomija (22,23).

Cilj

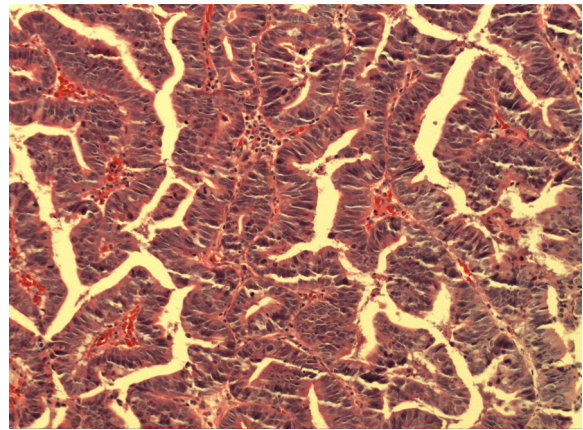
Cilj ovog rada bio je da se u šarenolikoj slici etiopatogeneze polipa i karcinoma žučne kese, na osnovu našeg nalaza, priključimo jednom od stavova u vezi sa tim da li benigni adenomi žučne kese mogu biti premaligne lezije.

Prikaz bolesnika

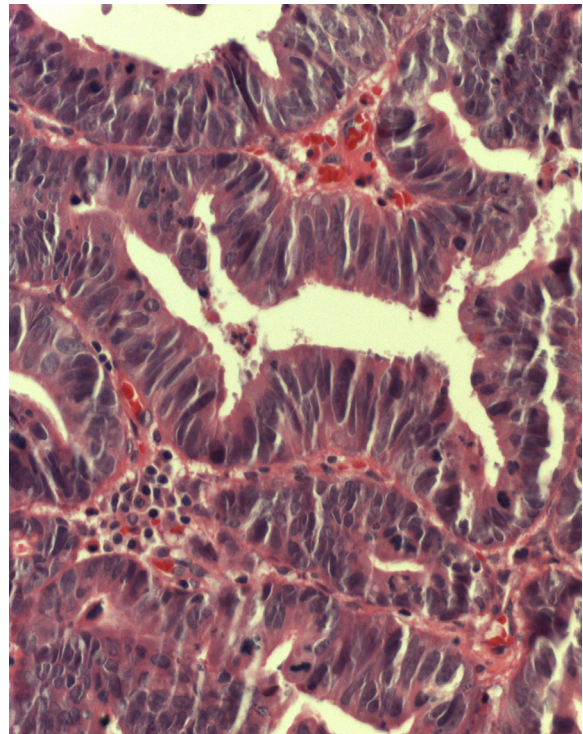
Bolesnica O.B, stara 70 godina, nekoliko nedelja unazad osećala je povremeni tišteći bol pod desnim rebarnim lukom. Pošto je ultrazvučnim pregledom utvrđeno da se radi o polipu žučne kese, urađena je holecistektomija. Makroskopski, žučna kesica je dimenzija 8.5x3 cm, glatke seroze, u lumenu sadrži malo sluzi, dok je sluzokoža najvećim delom atrofična, izuzev u predvratnom delu gde je impregnisana holesterinskim pigmentom. U sredini korpusnog dela sa površine sluzokože štrči bradavičasto uzdignuće, beličaste boje, dimenzija 12x8x6 mm. Po uzimanju tkivnih uzoraka sa polipa žučne kese, urađena je rutinska obrada materijala do formiranja parafinskih kalupa čiji su isečci bojeni hematoksilin-eozinom. Histološki se uočava hronični flegmonozni holecistitis na terenu atrofije žučne kese. Polip je sesilnog tipa, tj. širokom osnovom pripaja se za sluzokožu, vilozan je sa mnogobrojnim izuvijanim resicama (Slika 1) koje su obložene displastičnim ćelijama intestinalnog fenotipa sa znacima trećestepene displazije, tj. sa intraepitelnim karcinomom (Slika 2). Ćelije polipa su postavljene duž resica, stratifikovane, poremećenog nukleocitoplazmatskog odnosa u korist jedara, koja su duguljasta i hiperhromna, dok je citoplazma redukovana (Slika 3). U sluzokoži u okolini adenoma nalazi se nekoliko malih polipa tubularnog tipa, mikropapilarne arhitekture, sa niskostepenom epitelnom displazijom (Slika 1). U njihovoj blizini prisutno je dosta limfocitinih pseudonodula (Slika 4).



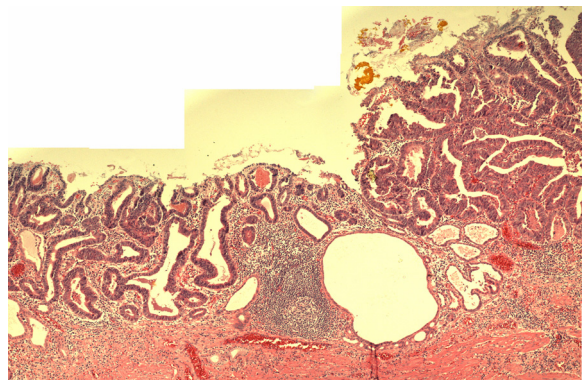
Slika 1. Sesilni polip karfiolastog izgleda leži na širokoj osnovi u sluzokoži žučne kese praćen bočnim nizom mikropapilarnih tubularnih adenoma. HE, lupa, panoramski prikaz



Slika 2. Vjugahe i razgranate resice sa trećestepenom displazijom epitela. HE, 150x



Slika 3. Detalj sa Slike br. 2. Resičaste strukture su obložene jako displastičnim ćelijama hiperhromnih duguljastih jedara, koje dospevaju do vrha ćelija. HE, 200x



Slika 4. Na ivici polipa se nalaze mikropapilarni tubularni adenomi sa niskostepenom displazijom; prisutno je hronično limfocitno pojedinačno ili folikularno udruživanje. HE, 100x

Diskusija

Prikazani slučaj interesantan je zbog retkog pojavljivanja adenoma žučne kese, ali istovremeno i kao povod za razmatranje mogućnosti da je pojava adenoma prekancerozno stanje. Većina istraživača u visokom procentu slučajeva sreće kod karcinoma žučne kese holelitijazu, čak i u do 100% slučajeva, zbog čega se kalkuloza smatra isključivim uzrokom za razvoj istog (13,15-17).

Međutim, postoje mišljenja i dokazi da kalkuloza nije isključivi razlog za razvoj karcinoma žučne kese. Kod više naslednih bolesti, naročito digestivnog trakta, zapažena je povećana učestalost polipa žučne kese, kao i visok rizik za ekstraintestinalne malignosti (24). Interesantan je nalaz sinhronog adenokarcinoma kolona, žučne kese i apendiksa kod žene stare 79 godina, što je izuzetno retka pojava, ali moguća kod starijih osoba (25). U žučnoj kesi bolesnice bilo je prisutno mnoštvo kalkulusa i zapaljenje. U kolonu je istovremeno nađen polip. Kod postojećih slučajeva nije utvrđena genetska predispozicija u porodicama obolelih. Malt i Ottinger pretpostavljaju da je moguća interakcija sa metilholantrenom (26). Takođe se smatra da su sva tri karcinoma izazvana istim «okidačem» i da, nasuprot raširenom mišljenju, žučna kalkuloza nema glavnu ulogu u razvoju kancera žučne kese (9,27). Zabeleženi su i slučajevi udruživanja viloznih adenoma žučne kese sa akromegalijom (1). Takođe, postoji i mogućnost pojave adenoma i kod hamartomatoznih promena (24). Neki autori smatraju da iako su adenomi retki u žučnoj kesi, da su tubularnog tipa i skloni razvoju maligne alteracije (15), dok za druge, najveći broj polipa i adenoma su benigni (28).

Postoje različita mišljenja o nastanku adenokarcinoma. Po jednom mišljenju, redosled je sledeći: od epitelne hiperplazije do atipične hiperplazije ili displazije pa do karcinoma in situ i na kraju do infiltrativnog adenokarcinoma žučne kese (12). Drugi autori veruju da displazija nastaje od metaplastičnog epitela, naročito gastična antralna metaplazija kao tumorski prekursor, koji se često nađe kod hroničnog zapaljenja žučne kese (11,29). Neki insistiraju na sekvenci: epitelna regeneracija, metaplazija, koja može biti nekompletna i kompletna, i preko displazije do karcinoma žučne kese (najčešći put) i da postoji blisko udruživanje displazije visokog stepena i metaplastičnog epitela blizu infiltrativnog karcinoma (21). Dakle, smatra se da postoje dva primarna pravca u kancerogenezi. Jedan je već spomenuti: od ne-neoplastičnih stanja, tj. de novo razvoj karcinoma bez adenoma, kod koga kancerske ćelije nastaju klonalnom ekspanzijom displastičnih ćelija (30), tj. sekvenca adenoma-karcinoma u žučnoj kesi ne važi (29,31). Drugi oblik kancerogeneze je od prekancerske neoplazije ili adenoma tj. preko adenoma-karcinoma sekvence (32).

Crawford smatra da oko 10% adenoma žučne kese pokazuje sliku karcinoma in situ i da

su oni vrlo blisko povezani sa razvojem karcinoma poput onih u digestivnom traktu (18). Sa ovim se slažu i drugi autori koji veruju da većina karcinoma žučne kese nastaje na prethodno postojećim adenomima, jer su kod svih karcinoma nalazili u njihovoj blizini ostatke adenoma (2,33). Sa druge strane, u analizi 32 adenoma, autori su utvrdili da su samo dva progredirala do invazivnih karcinoma (34). Jessurun i Albores-Saaveda (1996) našli su fokuse karcinoma in situ u približno 9% adenoma žučne kese. Oni smatraju da prevalencija adenoma nije visoka u geografskim područjima gde je holelitijaza endemska, za razliku od karcinoma koji je prisutan u većem procentu. Ovi autori zapažaju da su adenomi mnogo ređi nego karcinomi, pa su mišljenja da je neverovatna tvrdnja da ovde važi sekvenca adenoma-karcinoma, kao što je to u debelom crevu (6).

Histološke i genetske promene u malignoj transformaciji adenoma žučne kese nisu do kraja jasne (30,34). Tako ARS mutacije nema u karcinomu žučne kese bez adenomatozne komponente (32). Kim i sar. (2001) smatraju da genetske promene k-ras, p53 i p16 predstavljaju važne stepene u malignim promenama displazija (30).

U našem slučaju se radi o sesilnom adenomu intestinalnog tipa, viloznih svojstava, sa visokostepenom displazijom (carcinoma in situ), i sa mikroadenomatoznim satelitima oko glavnog adenoma, što je pojava zapažena i od strane drugih autora (22), i što ide u prilog teoriji adenoma-karcinoma sekvence. Doduše, teško je poreći da adenome ne izazivaju zapaljenski procesi i kalkuloze, koji su često udruženi sa njihovom pojavom. Mi dozvoljavamo mogućnost postojanja varijante intestinalizacije bilijarnog trakta, poput tankocrevne intestinalizacije u debelom crevu. Moguće je da je isti uzročnik pojave adenoma i karcinoma i da adenomi intestinalnog tipa sigurno progrediraju do karcinoma, što se može videti po teškoj displaziji epitela u ovde prikazanom slučaju. Tezu o adenoma-karcinoma sekvenci naročito su sugerisali Kozuka i sar. (1982) ispitujući 1605 karcinoma žučne kese i uočavajući prisustvo adenomatoznih polja u karcinomima, kao i prisustvo malignih ognjišta u adenomima žučne kese. Oni smatraju da je za transformaciju adenoma u kancer potrebno od 5 do 10 godina (35). Za kancersku alteraciju nesumnjivo su značajni faktori kao i u slučaju karcinoma debelog creva: godine života (preko 60), veličina adenoma (iznad 1 cm), sesilnost i vilozitet.

Zaključak

Adenom žučne kese kod žene stare 70 godina, histološki intestinalnog tipa i vilozan, sa displazijom trećeg stepena, na terenu hronične inflamacije i holesterinske kalkuloze, dokaz je da se iz polipa žučne kese može razviti karcinom po principu adenoma-karcinoma sekvence koja bi mogla da važi i ovde, kao i u slučaju karcinoma debelog creva.

Literatura

- Krstić M, Alempijević T, Stimec B, Micev M, Miličević M, Micić D, et al. Gallbladder villous adenoma in patient with acromegaly: a case report. *World J Gastroenterol* 2007; 13(22):3144-6.
- Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS. Tumors of the gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of Vater. In: Rosai J, Sobin LH, editors. *Atlas of Tumor Pathology*. Fasc 27, Ser 3. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000.
- Chae BW, Chung JP, Park ZN, Yoon DS, Yu JS, Lee SJ, et al. Villous adenoma of the bile ducts: a case report and a review of the reported cases in Korea. *Yonsei Med J* 1999; 40(1):84-9.
- Kimura W, Muto T, Esaki Y. Incidence and pathogenesis of villous tumors of the gallbladder, and their relation to cancer. *J Gastroenterol* 1994; 29:61-5.
- Ljubičić N, Zovak M, Dako M, Vrkljan M, Videc L. Management of gallbladder polyps: an optimal strategy proposed. *Acta Clin Croat* 2001; 40:57-60.
- Jessurun J, Albores-Saavedra J. Gallbladder and extrahepatic biliary ducts. In: Damjanov I, Linder J, editors. *Anderson's Pathology*. 10th ed. St Louis-Weisbaden: Mosby; 1996. p.1895-991.
- Liu YL, Wang JT. Hyperplastic cholecystoses: efforts should be made to recognise and treat them. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5(3):334-6.
- Kratzer W, Haenle MM, Voegtle A, Mason RA, Akinli AS, Hirschbuehl K, et al. Ultrasonographically detected gallbladder polyps: a reason for concern? A seven-year follow-up study. *BMC Gastroenterol*. 2008; 8:41.
- Kwon W, Jang JY, Lee SE, Hwang DW, Kim SW. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci* 2009; 24(3):481-7.
- Myers RP, Shaffer EA, Beck PL. Gallbladder polyps: epidemiology, natural history and management. *Can J Gastroenterol* 2002; 16:187-94.
- Kratzer W, Schmid A, Akinli AS, Thiel R, Mason RA, Schuler A, et al. Gallbladder polyps: prevalence and risk factors. *Ultraschall Med* 2010; in press.
- 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* 2003; 72(16):1878-84.
- Brogna A, Bucerri AM, Branciforte G, Travali S, Loreno M, Muratore LA, et al. Gallbladder benign neoplasms: relationship with lithiasis and cancer (ultrasonographic study). *Minerva Gastroenterol Dietol* 2001; 47(3):103-9.
- Krivokuća B, Stanišić M, Marić Z, Aćimovac P, Čulum J, Simatović M. Selection of optimal surgical procedure in treatment of complicated forms of choledocholithiasis. *Acta Medica Medianae* 2005; 44(4): 43-8.
- Čolović R, Grubor N, Radak B, Micev M, Čolović N, Stojković M. Tubularni adenom žučne kese sa skvamoznom metaplazijom. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(3-4):159-61.
- Park JY, Hong SP, Kim YJ, Kim HJ, Kim HM, Cho JH, et al. Long-term follow up of gallbladder polyps. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(2):219-22.
- Ito H, Hann LE, D'Angelica M, Allen P, Fong Y, Dematteo RP, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and followup. *J Am Coll Surg*. 2009; 208(4):570-5.
- Crawford JM. The Liver and the Biliary Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editors. *Robbins Pathologic basis of disease*. 5th ed. Philadelphia-Tokio: WB Saunders CO; 1994. p.831-857.
- Legg ML, Khettry U. The Pancreas and The Extrahepatic Biliary System. In: Silverberg SG, editor. *Principles and Practice of Surgical Pathology*. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 1990. p.1017-1051.
- Rosai J. Gallbladder and extrahepatic bile duct. In: Rosai J, editor. *Ackerman's surgical pathology*. 8th ed. New York: Mosby; 1996. p. 957-82.
- Arora VK, Kumar S, Singh N, Bhatia A. Intraoperative bile cytology of the dysplasia-carcinoma in situ sequence of gallbladder carcinoma. *Cancer* 2005; 105(5):277-81.
- Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93(8):615-23.
- Nandakumar A, Gupta PC, Gangadharan P, Viswerwara RN, Parkin DM. Geographic pathology revisited: development of an atlas of cancer in India. *Int J Cancer* 2005; 116:740-54.
- Levy AD, Murakata LA, Abbot RM, Rohrmann CA. From the archives of the AFIP. Benign tumors and tumorlike lesions of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22:387-413.
- Schmid KW, Glaser K, Wykypiel H, Feichtinger D. Synchronous adenocarcinoma of the transverse colon, the gallbladder and the vermiform appendix. *Klin Wochenschr* 1988; 66:1093-6.
- Malt RA, Ottinger LW. Carcinoma of the colon and rectum. *N Engl J Med* 1973; 288:772-4.
- Tewari M. Contribution of silent gallstones in gallbladder cancer. *J Surg Oncol* 2006;93(8):629-32.
- Channa MA, Zubair M, Mumtaz TA, Urooj R, Khan S, Oonwala Z. Management of polypoid lesions of the gallbladder. *J Surg Pak* 2009; 14(2):77-9.
- Trivedi V, Gumaste VV, Liu S, Baum J. Gallbladder cancer: adenoma-carcinoma or dysplasia-carcinoma sequence? *Gastroenterol Hepatol* 2008; 4(10):735-41.
- Kim YT, Kim J, Jang YH, Lee WJ, Ryu JK, Park YK, et al. Genetic alterations in gallbladder adenoma, dysplasia and carcinoma. *Cancer Lett* 2001;169:59-68.
- Gupta SK, Shukla VK. Gallbladder cancer etiopathology and treatment. *Health Administrator* 2003;17(1): 134-42.
- Watanabe H, Date K, Itoi T, Matsubayashi H, Yokoyama N, Yamano M, et al. Histological and genetic changes in malignant transformation of gallbladder adenoma. *Ann Oncol* 1999; 10(Suppl 4): S136-9.
- Lewis JT, Talwalkar JA, Rosen CB, Smyrk TC, Abraham SC. Prevalence and risk factors for gallbladder neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis: evidence for a metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(6):907-13.
- Albores-Saavedra J, Tuck M, McLaren BK, Carrick KS, Henson DE. Papillary carcinomas of the gallbladder: analysis of noninvasive and invasive types. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(7):905-9.
- Kozuka S, Tsubone N, Yasui A, Hachisuka K. Relation of adenoma to carcinoma in the gallbladder. *Cancer* 1982; 50:2226-34..

INTESTINAL TYPE OF VILLOUS ADENOMA OF GALLBLADDER

Bratislav Petrović, Aleksandar Petrović, Vesna Živković, Malina Mitić and Vanja Petrović

Precancerous conditions in the gallbladder are still a matter of interest of numerous investigators, but reliable and definite attitude is not yet available. Particularly, many regenerative/repairative changes during inflammation and cholelithiasis in the gallbladder cannot be classified with certainty as lesions which precede malignant alteration. However, it is considered that metaplastic-dysplastic changes, which appear in mucosa and can lead to malignant neoplasia, are one of the ways of cancer morphogenesis. This way is considered as non-neoplastic way of gallbladder carcinoma development. The other way of cancer genesis goes through precancerous neoplasia, i.e. adenoma.

The aim of this article was to, upon a polyp found in the gallbladder after cholecystectomy in a 70-year-old patient, determine one of the ways of gallbladder carcinoma morphogenesis.

Cholecystectomy was done after ultrasound finding of the gallbladder polyp. Macroscopically and microscopically, it was the intestinal type of villous adenoma with the third degree epithelial dysplasia, which designates that this adenoma has reliable signs for precancerous lesion, and confirms the adenoma-carcinoma sequence theory, already characteristic for large intestine, the opinion the authors agree with. *Acta Medica Medianae 2010;49(3):50-54.*

Key words: adenomas, carcinomas, gallbladder, precancerous conditions