

Renal medüller karsinom: 3 olgunun sunumu

Mehmet Gamsızkan (*), Salih Deveci (**), Ömer Günhan (**)

Özet

Renal medüller karsinom böbreğin çok agresif seyirli malign epitelyal tümörüdür. Bu çalışmada biri nefrektomi, diğerleri ise biyopsiden tanı almış üç renal medüller karsinoma olgusu sunulmaktadır. Histolojik olarak tümörler, nötrofilik inflamatuvar komponentin eşlik ettiği diffüz ya da glandüler yapılardan oluşmuştu. Tümör hücreleri plazmositoid veya rabdoid görünümündedir. İmmünohistokimyasal olarak neoplastik hücrelerde epitelyal membran antijeni, vimentin, Cam 5.2, pansitokeratin (AE1/AE3) pozitifliği, fokal olarak sitokeratin 7 ve P53 pozitifliği gözlenirken, Her2neu (C-erb-b2), CEA, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (34βE12) ve sitokeratin 20 negatiftir. İki olgu tanıdan sonraki bir yıl içinde ölmüştür. Renal medüller karsinom histogenez, tanı ve tedavi yönüyle diğer böbrek karsinomlarından farklıdır. Bu yazıda sunulan üç olgu literatürdeki olgularla birlikte tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Böbrek, renal medüller karsinom

Summary

Renal medullary carcinoma: a report of three cases

Renal medullary carcinoma is a very aggressive malignant epithelial tumor of the kidney. In this study, three cases of renal medullary carcinoma are presented, one of which was diagnosed by nephrectomy and the others with biopsy. Histologically, the tumors were composed of diffuse or glandular architecture accompanying neutrophilic inflammatory component. The neoplastic cells have plasmacytoid

or rhabdoid appearance. Immunohistochemically, the neoplastic cells showed positivity with epithelial membrane antigen, vimentin, Cam5.2, pancytokeratin AE1/AE3 and focally cytokeratin 7 and p53, and showed negativity with Her2neu (c-erb-b2), CEA, high molecular weight cytokeratin (34βE12) and cytokeratin 20. Two of the patients died within the first year after diagnosis. Renal medullary carcinoma is different from other renal carcinomas by histogenesis, diagnosis and treatment. In this report, three cases presented are discussed along with the cases in the literature.

Key words: Kidney, renal medullary carcinoma

Giriş

Renal medüller karsinoma (RMK) ilk defa 1995 yılında Davis ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1). Bu tümör, böbreğin medullasındaki toplayıcı kanalların distal kısımlarından köken alan bir tümördür.

Olgular çoğunlukla hematüri, yan-karın ağrısı ve kilo kaybı şikâyetleriyle kliniğe başvururlar. RMK çok agresif seyirli bir tümör olup, prognozu diğer böbrek hücreli karsinomlardan farklılık gösterir. Ortalama sağ kalım bir çalışmada 15 hafta olarak bulunmuştur (1). Olguların yarısından fazlasında son evrede tanı konulabilmektedir (2).

Bu çalışmada 3 RMK olgusunun klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri sunulmuş; literatürdeki diğer olgularla birlikte histopatolojik tanıdaki zorluklar ve tedavideki farklılıklar tartışılmıştır.

Olguların Sunumu

Olgu 1: 48 yaşındaki erkek hasta, sol yan ağrısı nedeniyle kliniğe başvurdu. Abdominal tomografide sol böbrekte kitle saptandı. Metastatik bir odak izlenmeyen hastaya radikal nefrektomi yapıldı (Şekil 1A). Tümöre

* Ankara Asker Hastanesi Patoloji Servisi

**GATF Patoloji AD

Bu çalışma, 11. Balkan Askeri Tıp Kongresinde (18-22 Haziran 2006) poster bildirisi olarak sunulmuştur

Ayrı basım isteği: Dr. Mehmet Gamsızkan, Ankara Asker Hastanesi Patoloji Servisi, Dışkapı-06100, Ankara

E-mail: drgamsiz@yahoo.com

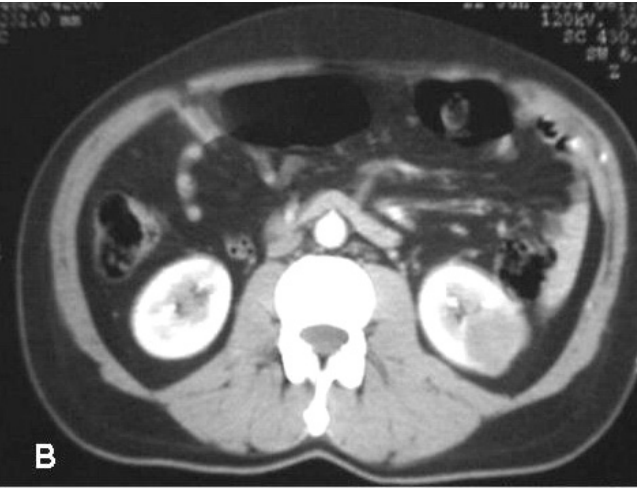
Makalenin geliş tarihi: 20.03.2007

Kabul tarihi: 14.05.2007

RMK tanısı konuldu. Hasta takipten çıktığı için prognozu bilinmemektedir.

Olgu 2: 32 yaşında kadın hasta kilo kaybı ve halsizlik nedeniyle kliniğe başvurdu. Fizik muayenede sağ aksillar lenfadenopati saptandı. Lenf nodu biyopsisi RMK metastazı ile uyumluydu. Abdominal tomografide sol böbrekte kitle saptanan hastaya iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. Benzer sitolojik özellikler saptandı. Hasta tanı sonrası 8 ay içinde kaybedildi.

Olgu 3: Sol yan ağrısı ve halsizlik nedeniyle kliniğe başvuran hastanın bilgisayarlı tomografide sol böbrek alt polde, karaciğer 6. segmentte ve sağ dokuzuncu kostada kitle saptandı (Şekil 1B). Kostadaki kitleye "true-cut" biyopsi uygulandı. Morfolojik görünüm RMK metastazı ile uyumluydu. Sol böbrekteki kitleye iğne aspirasyon biyopsisi uygulandı. Benzer sitolojik özellikler saptandı. Hasta tanı konduktan 6 ay sonra kaybedildi.

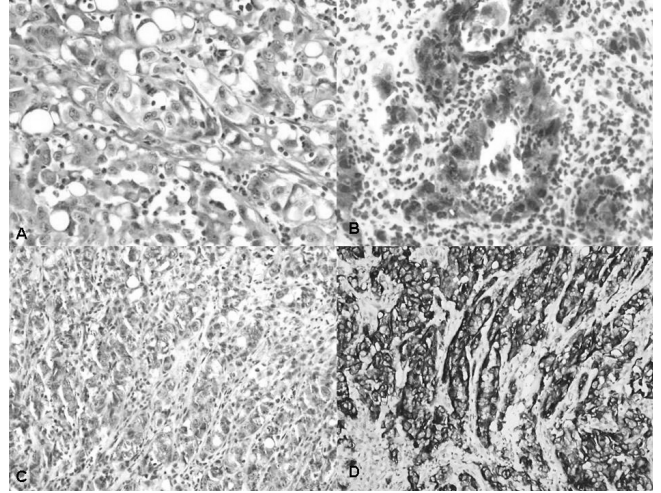


Şekil 1A. Tümörün makroskopik görünümü (Olgu 1): Böbrekte medullayı dolduran, kortekse ve perirenal yağ dokusuna yaygın olarak invaze, kanamalı ve nekrotik tümör izlenmektedir. **1B.** Bilgisayarlı tomografide sol böbrekteki infiltratif tümör (Olgu 3) görülmektedir

Makroskopik olarak operasyon materyalinde (Olgu 1) böbrek medullasından kaynaklanan en geniş olduğu yerde 6 cm çapında gri-sarı renkli tümör izlendi. Kesit yüzünde yer yer nekrotik, hemorajik ve kaviter alanlar mevcuttu (Şekil 1A). Tümör makroskopik olarak perirenal yağ dokusunu aşmıştı.

Histolojik olarak nefrektomi ve diğer biyopsi materyallerinde benzer morfolojide tümörler izlendi. Tümör diffüz ya da glandüler yapılar oluşturan, hiperkromatik nükleus ve belirgin nükleoller içeren plazmositoid veya rabdoid görünümlü hücrelerden oluşmaktaydı (Şekil 2A). Sık atipik mitozlar dikkati çekti. Tümörlerin tümünde nötrofil lökositlerin baskın olduğu inflamatuvar komponent mevcuttu. Tümörlerde yer yer mikroapse tarzında odaklar ve kistler gözlemlendi. Sitolojik örneklerde (Olgu 2 ve 3) nötrofil lökositlerin bulunduğu yayma zemininde belirgin atipi ve pleomorfizm izlenen, üç boyutlu dizilimler yapan atipik epitelyal hücre grupları görüldü.

İmmünohistokimyasal inceleme için %10'luk tamponlu formaldehidde tespit olmuş dokuların parafin kesitlerine avidin-biotin yöntemi kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde vimentin, AE1/AE3, epitelyal membran antijen (EMA), c-erb-B2 (Her2neu), P53, karsinoembriyonik antijen, Cam 5.2, yüksek moleküler ağırlıklı sitokeratin (34BE12), sitokeratin 7 ve sitokeratin 20 ekspresyonu araştırıldı. Değişen oranlarda EMA, vimentin, AE1/AE3 ve Cam 5.2 ekspresyonu (Şekil 2B,2C,2D) saptandı (Tablo I). Bir olguda sitokeratin 7 ve iki olguda P53 pozitifliği fokal olarak gözlemlendi. Tümörde diğer belirteçlerle boyanma izlenmedi.



Şekil 2A. Nötrofillerin yoğun olarak bulunduğu inflamasyonun eşlik ettiği adalar ve tübüler yapılar yapan plazmositoid veya rabdoid görünümde atipik epitelyal hücreler (HE, x200), **2B.** Tümör hücrelerindeki EMA, **2C.** vimentin ve **2D.** Cam 5.2 ekspresyonu

Tablo I. Renal medüller karsinoma olgularında immünohistokimyasal çalışma sonuçları

	EMA	Vimentin	Cam 5.2	AE1/AE3	P53	CK7	CK20	CEA	C-erb-B2	34BE12
Olgu 1	+3	+3	+3	+3	+1 (<%5)	+1	-	-	-	-
Olgu 2	+3	+3	+3	+2	+1 (<%5)	-	-	-	-	-
Olgu 3	+3	+3	+3	+3	*	*	*	*	*	-

+3: belirgin derecede pozitiflik, +2: orta derecede pozitiflik, +1: hafif derecede pozitiflik

*: Doku yetersizliği nedeniyle çalışılmadı

Tartışma

RMK, infiltratif solid bir kitle olarak böbrek medullasında ortaya çıkar. Tümör, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında böbrek hücrelerinden kaynaklanan grupta yer almaktadır. Yaş dağılımı 20 ile 40'lı yaşlar arasında olup (ortalama 22), erkeklerde daha sık görülmektedir (2:1). Görüntüleme yöntemleri ile yapılan incelemelerde santral yerleşimli, infiltratif büyüme paterni gösteren, pelvi-kaliyektaziye yol açabilen kitleler olarak ortaya çıkar. Metastazlar lenfatik ya da hematogen yolla olabilir. Akciğer ve karaciğer metastazların sık görüldüğü organlardır (3).

Renal medüller karsinomlu hastalarda orak hücreli anemi sıklığında artış bildirilmektedir (1-5). Literatürde bildirilen 50 olgunun 48'inde hemoglobinopati saptanmıştır. Yirmi yedi olgunun hemoglobin elektroforezi bilgileri mevcuttur. Yirmi dört olguda orak hücreli anemi taşıyıcılığı, bir olguda bileşik homozigotizm saptanırken, diğer iki olguda ise hemoglobinopati görülmemiştir (5). Ayrıca at nalı böbrek anomalisiyle birlikte tanımlanmış bir olgu bildirilmiştir (6). Bir olgumuz orak hücreli anemi olup olmadığı yönünden genetik olarak araştırılmış, ancak hemoglobinopati saptanmamıştır.

Makroskobik olarak hemoraji ve nekroz sık görülen bulgulardır. Histopatolojik olarak konvansiyonel böbrek tümörleri ile renal medulladan kaynaklanan toplayıcı kanal duktus karsinomu, papiller renal hücreli karsinom, renal pelvis ürotelyal karsinom ve tübülokistik karsinomdan ayırımı önemlidir. Apse niteliğinde belirgin inflamatuvar element, stromal proliferasyon, glandüler patern ve yüksek dereceli malignite ile uyumlu hücresel özellikler RMK'un önemli morfolojik özellikleridir. Bazı olgularda retiküler büyüme paterni, adenoid kistik morfoloji bulunabilmektedir. İntrasitoplazmik müsin bazen görülebilir.

İnflamatuvar element yokluğu, tümör hücrelerinin solid, alveolar, tübüler, tübülokistik, psödopapiller yapılanmalar oluşturması, neoplastik hücrelerde berrak ve granüler eozinofilik sitoplazmik değişiklikler konvansiyonel böbrek tümörü lehine bulgulardır. Fibrovasküler sap etrafında papiller yapılar oluşturan neoplastik

hücreler papiller renal hücreli karsinomun özelliğidir. Ayrıca bu tümörlere papiller-trabeküler, papiller-solid yapılanmalar ve glomerüloid büyüme paterni eşlik edebilir. Hücreler kolumnar, küboidal ya da poligonal şekillidir. Ürotelyal karsinomda; fibrovasküler sap etrafında tabakalanma artışı, polarite kaybı gösteren veya invaziv solid, trabeküler bazen glandüler paternli atipik ürotelyal hücrelerin proliferasyonu dikkati çeker. Renal medüller karsinom, toplayıcı duktal karsinomlar (Bellini duktus karsinomu) ile benzer morfolojik özellikler gösterdiğinden, histopatolojik olarak ayırımı güçtür. Medulla yerleşimi, yüksek nükleer dereceli hücrelerin oluşturduğu düzensiz tübüler yapılar, inflamatuvar hücrelerin eşlik ettiği desmoplastik stroma, yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin ve Ulex europaeus antijen (UEA) pozitifliği Bellini duktus karsinomu lehine majör tanı kriterleridir. RMK'u, toplayıcı duktus karsinomunun agresif bir varyantı olarak kabul eden yazarlar vardır (7). Tübülokistik karsinom düşük dereceli toplayıcı duktus karsinomunun varyantıdır. Belirgin kistik komponent mevcuttur. Düşük dereceli nükleer atipi, kabara çivisi görünümünde ve berrak sitoplazmalı epitel ve ekstrasellüler müsin birikimi önemli histolojik özellikleridir.

İmmünohistokimyasal incelemede, bizim olgularımızda olduğu gibi, pansitokeratin, vimentin ve EMA primeri bilinmeyen metastatik olgulara yaklaşımda tümörün böbrek orijinli olduğunu göstermede önemli belirteçlerdir. Literatürde RMK hücrelerinin Cam5.2, EMA ve değişik oranlarda UEA-1, CK7 ve CK 20 ekspresyonu gösterdikleri bildirilmiştir (8). Yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin (34BE12) RMK'u toplayıcı duktal karsinomlardan (Bellini duktus karsinomu) ayırt etmede önemlidir. RMK'larda 34BE12 ekspresyonu negatifken, toplayıcı duktus karsinomlarında daima pozitifdir (9). Toplayıcı duktus karsinomlarında genetik olarak olarak Her2/Neu amplifikasyonu gösterilmiştir (10). Yaptığımız immünohistokimyasal incelemede olgularımızda Her2/Neu ekspresyonu saptanmamıştır. Ayrıca bu tümörde E-cadherin ekspresyonu da görülebilir. RCCMa ("renal cell carcinoma marker"), CD10, MUC1 ve MUC3 konvansiyonel böbrek

tümörlerinde eksprese olduğundan ayırıcı tanıda kullanılabilir. Papiller renal hücreli karsinomda; CD10/15, EMA, N-cadherin ekspresyonu ve bazı vakalarda da RCCMa pozitifliği mevcuttur. Renal pelvis ürotelyal karsinomunda 34βE12, CK5/CK6/CK17, EMA, E-cadherin ve p63 ekspresyonu izlenir. Bazı vakalarda CEA pozitifliği bulunabilir. Tübülo-kistik karsinomun immünohistokimyasal profili toplayıcı duktus karsinomunkine benzerdir (11).

Shwartz ve ark. tarafından RMK olgularında immünohistokimyasal olarak "hypoxia inducible factor" ve vasküler endotelial growth faktor (VEGF) ekspresyonunda artış gösterilmiştir (7). TP53 mutasyonu ve artmış Bcl-2 ekspresyonu son zamanlarda literatüre geçen RMK olgularında bildirilmeye başlanmıştır (7). Tümörün patogenezi hipoksi/anjyogenez yolları ile ilişkili olabileceğinden, antianjiyogenetik ajanlar bu tür hastaların tedavisinde bir seçenek olabilir.

Yapılan moleküler çalışmalarda RMK'da renal transizyonel hücreli karsinoma benzer gen ekspresyonları saptanmıştır (12). Transizyonel hücreli karsinoma ait kemoterapi protokolleri bu olgularda denenmekle birlikte, tedaviye yanıt yüz güldürücü değildir (13). Radyoterapinin hastalısız yaşam süresini artırdığı gösterilememiştir (3). Renal medüller karsinomda radikal nefrektomi tedavi seçeneği olarak görülebilir, ancak agresif seyir ve ileri evre nedeniyle iki olgumuzda da nefrektomi yapılamamıştır.

Sonuç olarak renal medüller karsinomun çok kötü prognozlu bir tümör olması nedeniyle, başta böbreğin konvansiyonel karsinomları ve toplayıcı duktal karsinomları olmak üzere böbreğin diğer tümörleri ile ayırıcı tanısı önemlidir.

Kaynaklar

1. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma: the seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1-11.

2. Noguera-Irizarry WG, Hibshoosh H, Papadopoulos KP. Renal medullary carcinoma: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 489-492.
3. Davis CJ. Renal medullary carcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 35-36.
4. Avery RE, Harris JE, Davis CJ, et al. Renal medullary carcinoma: clinical and therapeutic aspects of a newly described tumor. *Cancer* 1996; 78: 128-132.
5. Patel K, Livni N, Macdonald D. Renal medullary carcinoma, a rare cause of haematuria in sickle cell trait. *Br J Haematol* 2006; 132: 1.
6. Molgat G, Afrouzian M, Trpkov K. Renal medullary carcinoma as an incidental finding in a horseshoe kidney: case report and literature review. *Can J Urol* 2005; 12: 2837-2840.
7. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 54-67.
8. Swartz MA, Karth J, Schneider DT, et al. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology* 2002; 60: 1083-1089.
9. Skinnider BF, Folpe AL, Hennigar RA, et al. Distribution of cytokeratins and vimentin in adult renal neoplasms and normal renal tissue: potential utility of a cytokeratin antibody panel in the differential diagnosis of renal tumors. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 747-754.
10. Selli C, Amorosi A, Vona G, et al. Retrospective evaluation of c-erbB-2 oncogene amplification using competitive PCR in collecting duct carcinoma of the kidney. *J Urol* 1997; 158: 245-247.
11. Jorda M, Manoharan M. Collecting duct carcinoma of kidney. *Pathol Case Rev* 2006; 11: 191-196.
12. Yang XJ, Sugimura J, Tretiakova MS, et al. Gene expression profiling of renal medullary carcinoma: potential clinical relevance. *Cancer* 2004; 100: 976-985.
13. Bell MD. Response to paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin in renal medullary carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 228.