

BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMLAR: GENEL, HISTOPATOLOJİK, HISTOKİMYASAL VE VİMENTİN KARAKTERİSTİKLERİ

Dr. M. Akif DEMİR (*), Dr. Enver VARDAR (*), Dr. Hakan POSTACI (*), Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU (*), Dr. Emel DİKİCİOĞLU (*)

ÖZET: Böbrek tubuler epitel tümörlerinin tiplendirilmesi, prognostik değer taşıması nedeniyle üzerinde titizlikle durulması gereken bir konudur. Temel olarak tanımlanan berrak, granüler (kromofilik), kromofob hücreli karsinomlar, Bellini duktus karsinomu ve onkositik tümörlerin (renal onkositom) ayırtıcı tanısında histokimyasal olarak kolloidal demir boyası ve immunohistokimyasal olarak hücre iskeleti elemanları önemli yer tutmaktadır. Elli olguluk serimizde berrak hücreli 22, kromofilik hücreli 12, iğ hücreli/pleomorfik 1, kromofob hücreli 3, onkositik 5 ve mikst tipte (berrak+kromofilik) 7 olgu saptandı. Kolloidal demir pozitifliği yalnızca kromofob tipe özgü iken kromofob hücreli ve onkositik tümörlerin tümünün vimentin negatif olduğu, diğer tiplerin ise total pozitif boyanma oranının %66.7, nükleer dereceye göre pozitiflik oranlarının sırasıyla %29, %87, %91 ve %100 olduğu saptandı. Ayrıca bağımsız prognostik faktör olarak benimsenen nükleer derece ile mitoz, tümörün invaziv gelişimi ve renal pelvis invazyonu arasında uyumluluk saptandı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek, karsinom, kromofob, onkositom, vimentin

Summary: Classification of renal tubular epithelial tumors is a very important subject because of its prognostic value. In the differential diagnosis of clear, granular (chromophilic), chromophobe cell carcinomas, Bellini ducts carcinoma and oncocytic tumors (renal oncocytomas), histochemically colloidal iron staining and immunohistochemically detection of cytoskeletal elements have great importance. In our series of 50 cases, 22 clear, 12 chromophilic, 1 spindle cell/pleomorphic, 3 chromophobe cell, 5 oncocytic and 7 mixed (clear+chromophilic) type tumors were found. Colloidal iron positivity was detected only for chromophobe type tumors. While all chromophobe cell and oncocytic tumors were negative, 67% of the remaining types were positive for vimentin. Positivity rates for nuclear grades were 29, 87, 91 and 100 percent respectively. Mitosis, parenchymal invasion and renal pelvic invasion were all compatible with nuclear grade which was accepted as an independent prognostic factor.

KEY WORDS: Kidney, carcinoma, chromophobe, oncocytoma, vimentin

GİRİŞ ve AMAÇ

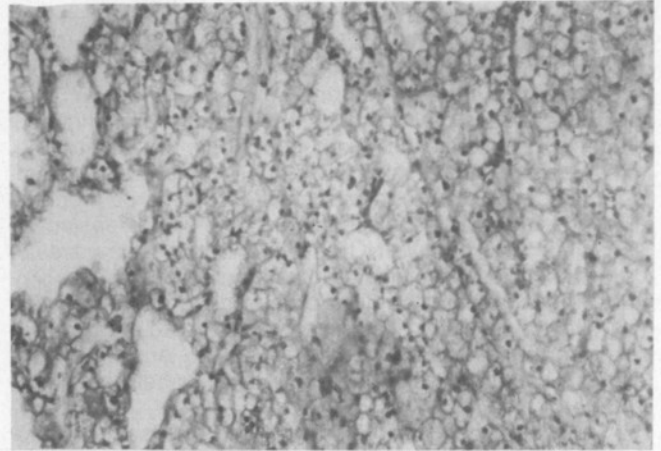
Böbrek hücreli karsinomda (BHK) sitolojik ve histolojik tiplendirmeler, son gelişmeler ışığında netleşmekte, kökenleri ve prognozları farklı yeni tipler tanımlanmaktadır. BHK'ların çoğunluğunu oluşturan berrak ve kromofilik (granüler) hücreli tipler proksimal tubul; kromofob hücreli karsinom, Bellini duktus karsinomu ve renal onkositomlar kollektör tubul kökenli tümörler olarak kabul görmektedirler¹⁻⁴. Çalışmamızda, BHK'lar ve renal onkositomların histopatolojik ve histokimyasal özellikleri ile immunohistokimyasal (İHK) olarak vimentin karakteristikleri incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olarak incelenen 50 BHK olgusunun tümüne PAS, D-PAS, AB (Alcian Blue) ve müller & Mowry'nin koloidal demir⁷ boyaları yanısıra İHK olarak vimentin (streptavidin-biotin) boyası uygulandı. Yaş, cinsiyet, sağ-sol böbrek, böbrekteki konum, tümörün soliter ya da multifokal oluşu, çapı, evresi (Robson⁸), histolojik ve sitolojik tipi, özel boyalar, nükleer derecelendirme (Fuhrman⁹), mitoz, nekroz, makrofaj infiltrasyonu, tümör-parankim ilişkisi, renal pelvis invazyonu incelendi ve karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Sitolojik ve histolojik gelişim tipi, Thoenes ve arkadaşlarının kriterleri temelinde belirlendi¹.

BULGULAR

Olgularımızın 20'si kadın, 30'u erkek ve kadın/erkek oranı 1/1.5 olarak saptandı. Yaş ortalaması, kadınlarda 53, erkeklerde 56.4 ve tümünde 55 iken, en küçüğü 28, en yaşlısı 79 yaşındaydı. Tümör çapları, 3,5-20 cm arasında ve ortalama 8.83 (± 3.76) cm olarak saptandı. Tümör, olguların %47'sinde sağ, %53'ünde sol böbrekte yerleşmişti. Kutupsal yerleşimin %81-dolayında geliştiği gözlemlendi. Tümör,

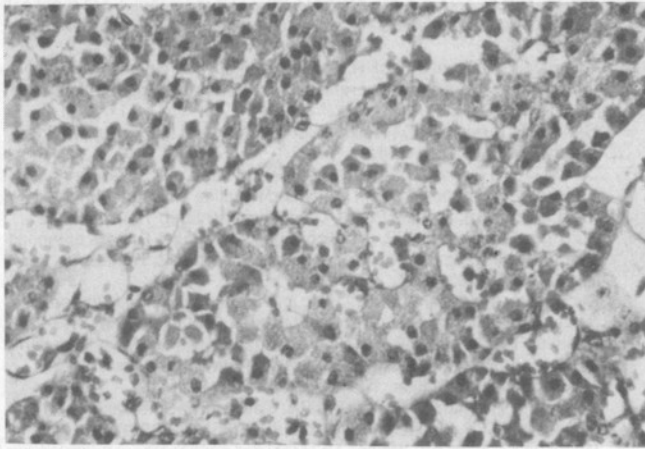


Resim 1 : Kromofob hücreli karsinom. Nükleer derece I, sitoplazma hücre zarında yoğunlaşmış görünümde (H&E, 200X)

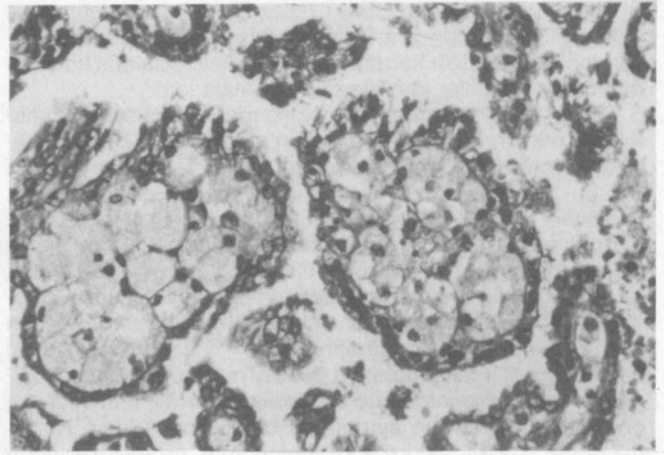
%90 soliter, %10 oranında multifokaldir. Multifokal olguların tümü erkekti. Bilateral BHK'lu olgu saptanmadı. Evresi belirlenebilen 48 olgudan 34'ü (%70.8) E-I, 7'si (%14.5) E-II, 1'i (%2) E-III-A, 3'ü (%6.2) E-III-B, 3'ü E-IV olarak değerlendirildi. Fuhrman'a göre nükleer derecelendirmede 22 olgu (%44) D-I, 11 olgu (%22) D-II, 11 olgu (%22) D-III ve 6 olgu (%12) D-IV olarak belirlendi. D-I tümörlerin %99.5'i E-I, kalanı E-II iken, nükleer derecesi I olup evresi III ya da IV olan olgu saptanmadı. Nükleer derecede artışın evredeki artışla uyumlu olduğu izlendi.

Histolojik tiplendirmede, 27 olgu kompakt (%54), 3 olgu asiner (%6), 7 olgu tubulo-papiller (%14), 4 olgu tubuler (%8), 4 olgu papiller (%8), 1 olgu kistik (%2) ve 4 olgu mikst (%8) gruba sokuldu. Sitolojik tiplere göre dağılım, berrak hücreli 22 (%44), kromofilik hücreli 12 (%24), iğ hücreli/pleomorfik 1 (%2), kromofob hücreli 3 (%6), onkositik 5 (%10) ve mikst tipte (berrak+kromofilik) 7 (%14) olgu şeklindedir. Onkositik tümörlerin D-I ve D-II, kromofob hücreli ti-

* SSK-izmir, Buca Hastanesi, Patoloji Servisi



Resim 2 : Renal onkositom Poligonal şekilli, geniş, belirgin granüler sitoplazma, solid-trabeküler gelişim (H&E, 400X)



Resim 3 : Papiller gelişim gösteren böbrek hücreli karsinomda geniş sitoplazmalı histiositler (H&E, 400X)

pin D-I tümörler oldukları, yüksek dereceli gruba giren tümörlerin berrak hücreli ve kromofilik hücreli tipte oldukları, berrak hücreli tümörlerde nükleer derece arttıkça sitoplazmik eosinofili ve granülaritenin de arttığı, pelvis invazyonu yapan ve invaziv gelişenlerin berrak ve kromofilik hücre tiplerinde oldukları gözlemlendi. Vimentin pozitifliği olguların %56'sında saptandı. Vimentin negatifliği kural olarak benimsenen ve bizim serimizde de vimentin negatif olan 5 onkositik ve 3 kromofob hücreli tümör ayrı tutulduğunda, pozitif boyanma oranı %66.7'ye çıkmaktadır. Bu grupta nükleer dereceye göre pozitiflik oranları sırasıyla %29, %87, %91 ve %100'dür.

Mitoz sayısının, nükleer derece (sırasıyla 0.5, 1.3, 2.3, 5.2 /10 BBA), invaziv gelişim (itici gelişenlerde 0.9, invaziv gelişenlerde 3.5/10 BBA) ve pelvis invazyon (invazyon yapmayanlarda 1.4, yapanlarda 2.3/10 BBA) ile uyumlu bir artış gösterdiği saptandı. Düşük dereceli tümörlerde nekrozun bulunmadığı ya da fokal olduğu, yüksek derecelilerde ve ileri evrelerde yaygın biçimde yer aldığı görüldü. Onkositik tümörlerde nekroz saptanmadı. Pelvis invazyonu, tüm olguların %17.5'inde, düşük dereceli tümörlerin %10'unda, yüksek derecelilerin ise %25'inde saptandı. Makrofaj infiltrasyonu'nun belirgin biçimde papiller tümörlerde yer aldığı, bunu tubulopapiller gelişim biçiminin izlediği görüldü. Diğer gelişim biçimlerinde saptanmadı ya da odaksaldı. Tümör-parankim ilişkisi, olguların %71'inde itici-düzgün sınırlı, %29'unda invaziv nitelikte idi. D-IV tümörlerin %83'ü invaziv, D-I tümörlerin tamamı düzgün sınırlıydı.

TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Serimizde kadın/erkek oranı 1/1.5 ve olgu dağılımı V-VII'inci dekadlarda yoğun olup kaynaklarla^{8,10} uyumludur. BHK genellikle her iki böbrekte de eşit oranda izlenir, kutupsal (özellikle üst kutup) tipiktir⁸. Olgularımızda da kutupsal yerleşimin BHK'da %81 dolayında geliştiği gözlenmiştir. Tümörün üst ya da alt kutupta yerleşmesinin prognozu etkilemediği bildirilmektedir⁸. Tümör çapı ile nükleer derece, evre, mitoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Serimizde saptanan %10'luk multifokalite kaynaklarda^{8,11} belirtilen orandan (%4.5) yüksektir.

Nükleer derecelendirme, özellikle E-I BHK'da, önemli prognostik belirleyicidir^{12,15}. Ancak, tek başına bağımsız prognostik faktör olduğunu savunuların⁹ yanısıra, uzak

metastaz, venöz tutulum, sağaltım süresi ve lokal invazyondan bağımsız olarak değerlendirilemeyeceğini¹⁶ savunanlar da vardır. Dierick ve arkadaşlarının bildirdiği¹⁷ vimentin pozitifliğinin nükleer dereceye koşut artışı, çalışmamızda da, D-I, II, III ve IV için sırasıyla %29, %87, %91 ve %100 oranlarında saptanmıştır. Mitoz sayısının önemli bir nükleer özellik olduğu ve kötü prognozla uyumlu bir paralellik gösterdiği bilinmektedir^{10,15}. Olgularımızda, mitoz, nükleer derece, invaziv gelişim ve pelvis invazyonunun birbirleriyle ilişkili parametreler olduğu gözlenmiştir. Renal parankim invazyonunun olumsuz bir prognostik gösterge olduğu ve patoloji raporunda belirtilmesi gerektiği klasik olarak da kabul görülmektedir^{8,9,18}. Strohmer, tümörün invaziv marjinli oluşunun, E-I tümörlerde nükleer dereceden bağımsız prognostik bir faktör olduğunu belirtmiştir⁹. Pelvis invazyonu, Medeiros ve arkadaşlarına göre prognozu etkilememektedir¹².

BHK'da farklı histolojik tipler, içiçe, baskın, ya da tek başına belirli bir tip olarak izlenebilmektedir. Başlıca solid, asiner, tubuler, papiller, tubulopapiller ve kistik gelişim biçimleri sözkonusudur. Sarkomatoid tipin, gelişim biçimi ya da hücre tipi olarak farklı şekillerde değerlendirildiği görülmektedir^{12,14,19}. Histolojik tiplerin belirgin içiçeliği, bu temelde sınıflamanın önemini, papiller ve sarkomatoid gelişim dışında, azaltmaktadır. Papiller tümörlerin iyi¹⁸ ya da kötü¹² prognozlu oldukları konusunda farklı görüşler olmasına karşın nükleer derecenin bu konuda belirleyici olduğu da benimsenmiştir⁸. Serimizde, hücre tiplerinin özgün gelişim biçimi oluşturma koşulu olmamakla birlikte berrak hücreli tümörlerin kompakt; kromofilik hücrelilerin kompakt, tubulopapiller ve papiller; kromofob tiplerin kompakt ve tubuler; onkositik tümörlerin trabeküler-asiner gelişim eğiliminde oldukları izlenmiştir. Histolojik tip ve nükleer derece arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Makrofaj infiltrasyonunun papiller BHK'larda, yaygın olarak bulunduğu, bu özelliğin prognozu olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir¹⁸. Serimizde de makrofaj infiltrasyonun belirgin biçimde papiller tümörlerde yer aldığı, bunu tubulopapiller gelişim biçiminin izlediği görülmüştür.

Son yıllarda tanımlanan sitolojik tiplerle dikkate alındığında bazı çalışmaların yeniden değerlendirilmesi zorunlu olmaktadır. Örneğin bildirilen malign onkositik tümörlerin kromofilik ya da kromofob tipte olmaları olasıdır. Aynı durum papiller tümörler için de geçerlidir. Papiller adenokarsinom morfolojisi, yüksek nükleer derece ve saldırgan davranış, invaziv marjine belirgin desmoplastik reaksiyon, diğer

BHK'larda görülmeyen UEA-1 (*Ulex Europaeus* Lectin, type 1) pozitifliği ve yalnızca kollektör tubullerde saptanan yüksek molekül ağırlıklı keratin pozitifliği, Bellini duktus karsinomu diğer papiller tümörlerden ayırmaktadır^{4,5}.

BHK'ların yaklaşık %5'ini oluşturdğu saptanan kromofob hücreli tümörün diğer tiplerden ayırımında rutin H&E kesitler yetersizdir. Prognozunun berrak hücreli tipten daha iyi olduğu öne sürülen^{1,3,20} bu tümör, vimentin negatif oluşu, moleküler genetik düzeyde mitokondrilerinde hem nitelik hem nicelik yönünden değişikliklerin varlığı, genellikle solid gelişim biçimi ve makroskopik olarak koyu renkli görünümü, iyi prognozu ile onkositoma belirgin benzerlik göstermektedir. Bu iki tipin de kollektör duktus interkale hücrelerinden kaynaklanabileceği önesürülmektedir^{1,2,3,20,21}. Hale'in kolloidal demir boyası (çalışmamızda Mowry'nin modifikasyonu uygulanmıştır), kromofob hücreli tümörün berrak, kromofilik ve onkositik tümörlerden ayırımında büyük önem taşır. Kolloidal demir boyası, yalnızca kromofob tipte, orta ya da yoğun pozitif sonuç vermektedir. AB boyamada bu tipte zayıf pozitiflik elde edilebildiği belirtilmektedir^{1,3}. Üç olgumuz, kolloidal demir pozitifliği yanısıra hücresel karakteristikleri ve vimentin negatifliği de gözönünde tutularak kromofob hücreli gruba alınmıştır.

Onkositik tümörlerin vimentin, glikojen (PAS pozitif, D-PAS negatif) ve AB boyamaları negatif, kolloidal demir boyası bazı odaklarda ve hücrelerin apikal sınırında zayıf pozitif sonuç vermiştir. Ancak onkositomlarda belirgin olmak üzere, PAS pozitif ve D-PAS pozitif globüllerin bulunduğu dikkati çekmiştir. Berrak hücreli tümörler dışındaki tipler genellikle glikojen içermezler ya da zayıf PAS +'lik gösterebilirler. Serimizde de glikojen içeriği, berrak hücreli tümörlerin %86'sında değişik derecelerde saptanırken, diğer tiplerde büyük oranda negatiftir.

KAYNAKLAR

1. Thoenes W, Störkel ST, Rumpelt HJ: Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas) — The basic cytological and histopathological elements and their use for diagnostics. *Path Res Pract* 1986, 181:125-143
2. Kovacs G: Molecular differential pathology of renal cell tumours. *Histopathology* 1993,22:1-8
3. Thoenes W, Störkel ST, Rumpelt HJ, et al.: Chromophobe cell renal cell carcinoma and its variants— a report on 32 cases. *J Pathol* 1988, 155:277-287
4. Rumpelt HJ, Störkel S, Moll R, et al.: Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. *Histopathology* 1991, 18: 115-122.
5. Fleming S, Lewi HJE: Collecting duct carcinoma of the kidney. *Histopathology* 1986, 10:1131-1141
6. Cotton DWK: Oncocytomas. *Histopathology* 1990, 16: 507-509
7. Sheehan DC, Hrapchak BB. *Theory and Practice of Histotechnology* (Second edition), Battelle Press, Columbus-Richland, 1987:171-172
8. Benington JL, Beckwith JB. *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. Second series, fascicle 12*, Bethesda-Maryland, 1975:93-193
9. Strohmeier T, Ackerman R: Classic and modern prognostic factors in renal cell carcinoma. Review of the literature. *Urol Int* 1991 47:203-212
10. Nadasdy T, Bane BL, Silva FG. Adult Renal Disease—renal cell carcinoma. In: Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*, Raven Press, Newyork, Second Edition, 1994: 1711-1730.
11. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer—Principles and Practice of Oncology*, J.B. Lippincott Company, IV. Edition, 1992: 1023-1041
12. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM: Renal cell carcinoma—prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988, 61: 1639-1651
13. Giulliani L, Giberti C, Martorana G, Roviada S.: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: Long-term results and prognostic factors. *J Urol*, 1990, 143: 468-474
14. Grignon DJ et al.: Renal cell carcinoma—a clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis of 103 cases. *Cancer* 1989, 64: 2133-2140
15. Helpab B: Grading and prognostic significance of urologic carcinomas. *Urol Int* 1992, 48:245-257.
16. Takashi M, Nakano Y, Sakata T et al.: Multivariate evaluation of prognostic determinants for renal cell carcinomas. *Urol Int* 1993, 50: 6-12.
17. Dierick AM, Praet M, Roels H et al.: Vimentin expression of renal cell carcinoma in relation to DNA content and histological grading: a combined light microscopic, immunohistochemical and cytophotometrical analysis. *Histopathology* 1991, 18:315-322
18. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA: Papillary renal cell carcinoma —a clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976, 38: 2469-2480
19. Medeiros LJ, Michie SA, Johnson DE et al.: An immunoperoxidase study of renal cell carcinomas: Correlation with nuclear grade, cell type, and histologic pattern. *Hum Pathol* 1988, 19: 980-987
20. Pitz S, Moll R, Störkel S, Thoenes W: Expression of intermediate filament proteins in subtypes of renal cell carcinomas and in renal oncocytomas. *Lab Invest* 1987, 56(6):642-653.
21. Gerharz CD, Moll R, Störkel S et al.: Ultrastructural appearance and cytoskeletal architecture of the clear, chromophilic, and chromophobe types of human renal cell carcinoma in vitro. *Am J Pathol* 1993, 142(3): 851-859