

PAPİLLER RENAL KARSİNOMLAR

Dr. Yersu KAPRAN*, Dr. Işın KILIÇASLAN*,
Dr. Tarık ESEN**, Afife KAYA*, Dr. Veli UYSAL*

ÖZET: Papiller renal karsinomlar, renal parankimal tümörlerin yaklaşık %10 kadarını oluşturan tümörlerdir. Klinik prezentasyonlarının benzerliği dışında, bu tümörlerin de kendi içlerinde gerek morfolojik, gerekse immünohistokimyasal, genotipik ve prognoz olarak heterojen bir grup oluşturdıkları dikkati çekmektedir. Bu çalışmada, İ.T.F. Patoloji Anabilim Dalı arşiv materyali içinden, renal papiller veya tubulopapiller karsinom tanısı alan 10 olgu seçilerek, klinikopatolojik özellikleri ve immünohistokimyasal profilleri araştırıldı. Olguların üçü kadın, yedisi erkek olup, yaşları 40-78 arasında (ortalama 59.5) değişmekte idi. Makroskopik incelemede, üçü medulla, dördü korteks yerleşimli, üçü tamamıyla kistik karakterde olan tümörlerin, çapları 2-30 cm (ortalama 9.7 cm) arasında idi. Üç olguda kapsül ve perikapsüler yumuşak dokuda, beşinde kapsülde tümör invazyonu belirlendi. Histolojik olarak, altı olgu Fuhrman nükleer grade 3, iki olgu grade 2-3, bir olgu grade 2 ve bir olgu grade 1 olarak değerlendirildi. Olguların tümünde kompakt sitoplazmalı tümör hücreleri, yanısıra dört olguda berrak sitoplazmalı tümör hücrelerinin varlığı izlendi. Sadece bir olguda saf papiller pattern izlenirken, diğer tüm olgularda tubulo-papiller pattern baskınlığı söz konusuydu. Stromal desmoplazi bir olguda, köpüksü histiositler, sekiz olguda belirlendi. Dört olguda, tümör çevresindeki toplayıcı duktuslarda ağır dereceye varan displazik değişiklikler gözlemlendi. Çevre böbrek parankiminde bir olguda basit kist, üç olguda multiple mikropapiller adenom dikkati çekti. İmmünohistokimyasal incelemede epitelyal membran antijen (EMA) ve düşük moleküler ağırlıklı keratin (DMA keratin) ile olguların biri dışında tümünde, yüksek moleküler ağırlıklı keratin (YMA keratin) ile dördünde immünreaktivite belirlendi. Gerek makroskopik, gerekse histolojik özellikleri göz önüne alınarak, olguların altısı toplayıcı duktus kanal karsinomu (CDC), dördü papiller tipte böbrek hücreli karsinom (PRCC) olarak değerlendirildi. Her iki grup tümörün ayırımında özellikle toplayıcı duktus displazisi varlığının ise PRCC'nin kuvvette lehine kullanılabileceği, her iki tümörün ayırımında immünohistokimyanın daha geri planda katkı sağlayabileceği sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELER: Papiller renal karsinom, ayırıcı tanı, immünohistokimya

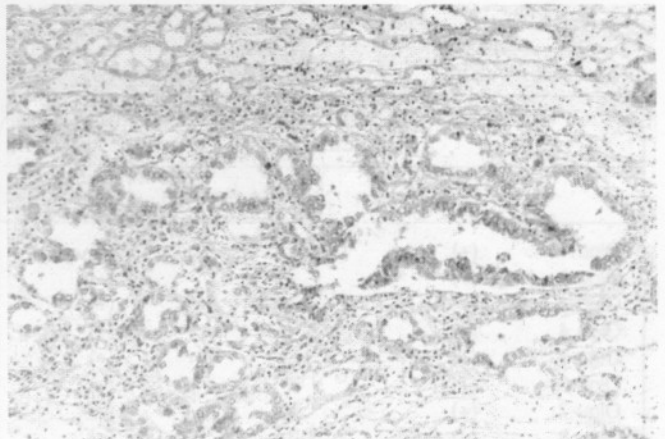
SUMMARY: PAPILLARY RENAL CARCINOMA: Papillary renal carcinomas constitute nearly 10 percent of the parenchymatous tumors of the kidney. Although they have similar clinical presentation, they are a heterogeneous group of tumors with different morphological, immunophenotypical, genotypical features and prognosis. In this study, 10 cases of papillary renal carcinoma were retrieved from the archive material of the Pathology Department of Istanbul Medical Faculty and their clinicopathological and immunocytochemical features had been searched. Three patients were female, seven were male, ages ranging between 40-78 (mean 59.5) years. Grossly, three of the tumors were localized to the medulla, four of them were localized to cortex and others were completely cystic, having diameters between 2-30 cm (mean 9.7 cm). Three cases showed capsule and pericapsular soft tissue invasion and other five cases had only capsular invasion. Microscopically, six cases were grade 3, two cases were grade 2-3, and one case was grade 2 and one case was grade 1 according to Fuhrman grading scheme. All tumors were composed of cells with compact cytoplasm showing predominantly mixture of dilated tubules and papillae, except one case, which had only papillary structures. Also, only four cases had tumor cells with clear cytoplasm accompanying compact cells. Desmoplastic response was observed in one case and stromal foamy histiocytes were observed in eight cases. There were dysplastic changes of the collecting ducts, immediately adjacent to the tumor in four cases. Simple cyst in one and multiple micropapillary adenomas in three cases were found in other parts of the renal parenchyma. In immunohistochemical analysis, except one case, all cases showed immunoreactivity to epithelial membrane antigen and low molecular weight keratin, four cases showed immunoreactivity to high molecular weight keratin. According to both macroscopic and histological findings, six cases were diagnosed as collecting duct carcinoma and, other four were diagnosed as papillary renal cell carcinoma. In the differential diagnosis of these two tumors, two features, dysplastic changes of the adjacent collecting ducts and tumor cells with clear cytoplasm accompanying compact cells were found to be the most useful features.

KEY WORDS: Papillary renal carcinoma, differential diagnosis, immunohistochemistry

GİRİŞ

Primer renal parenkim kaynaklı epitelyal tümörlerin pek çoğunun, proksimal tubuluslardan köken aldığı, yaygın olarak kabul gören görüşlerdendir. Bu görüş, gerek morfolojik ve ultrastrüktürel, gerekse, histokimyasal ve immünohistokimyasal verilere dayanmaktadır (1,2,3,4). Bununla birlikte, papiller patternli renal hücreli karsinomların bir kısmının, toplayıcı duktuslardan kaynaklanabileceği fikri de, son yıllarda ağırlık kazanmıştır (5,6,7,8,9). Renal hücreli karsinomlar içinde, %10'luk bir dilimi kapsayan papiller tümörlerin, kökeni hakkında yorumda bulunmak, özellikle tümörlerin seyri açısından farklılıklar taşıdığından, önem taşımaktadır. Her ne kadar, toplayıcı duktus karsinomu (CDC) tanısının konulmasında medulla lokalizasyonu, baskın tubulo-papiller pattern, tümör çevresi toplayıcı duktuslarda displazik değişiklikler ve toplayıcı duktuslara spesifik belirleyiciler gibi, makroskopik, mikroskopik ve immünohistokimyasal tanı kriterleri bulunsada, kortikal papiller renal hücreli karsinomlardan (PRCC) ayırmaları her zaman mümkün olamayabilmektedir.

Bu çalışmada böbrekte papiller veya tubulopapiller karsinom tanısı alan 10 olgu, arşiv materyali içinden seçilerek, özellikle toplayıcı duktus kökenini belirlemeye yönelik histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri açısından araştırıldı.



Resim 1: Toplayıcı duktuslarda ağır dereceye varan displazik değişiklikler (H-E x125)

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

** İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı
XIV. Ulusal Patoloji Kongresinde (14-17 Nisan 1999, Kuşadası) poster olarak sunulmuştur.

TABLO 1. OLGULARIN YAŞ, CİNSİYET, MAKROSKOPİK VE MİKROSKOPİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMI

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6	Olgu 7	Olgu 8	Olgu 9	Olgu 10
Yaş	77	54	78	60	52	54	71	50	40	59
Cinsiyet	E	K	E	E	E	E	E	E	K	K
Lokalizasyon	L böb K	R böb M	L böb kistik	R böb M	R böb M	R böb kistik	R böb kistik	L böb K	L böb K	R böb K
Tm çapı	7.2 cm	10 cm	6.5 cm	6 cm	12 cm	30 cm	11 cm	2 cm	4 cm	9 cm
Kistik değişim	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
Kapsül inv.	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
Perikp. inv.	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Tümör hücre tipi	Komp.	Komp.	Komp.	Komp.	Komp.	Komp.	Komp. berrak	Komp. berrak	Komp. berrak	Komp. berrak
Pattern	T-P	T-P	T-P	T-P	T-P, solid	Papiller	Papiller solid	T-P	T-P	T-P Sarkom.
Grade*	3	3	2-3	3	3	3	2	2-3	1	3
Çevre TD displazisi	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Stromal desmoplazi	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hyalinizas.	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
Makrofaj birikimi	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
Nekroz	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Tümör dışı böbrek	Multiple adenom		Basit kist	adenom			adenom			

Perikp: perikapsüler yumuşak doku
Inv.: invazyon
TD: top yayıcı duktus
Hyalinizas.: hyalinizasyon

R: sağ, L: sol
Komp.: kompakt
T-P: tubulopapiller
Sarkom: sarkomatoid

K: korteks
M: medulla
*Fuhrman nükleer
grade

MATERYEL VE METOD

İ.T.F Patoloji Anabilim Dalı arşiv materyali içinden, böbrekte tubulopapiller veya papiller karsinom tanısı alan 10 olgunun, H.E ile boyalı, formalin fikse, parafin blok kesitleri (her olgu için minimum 12 kesit) çeşitli parametrelere göre tekrar değerlendirildi (Tablo 1). Tümörlerin, makroskopik özelliklerine patoloji raporlarından, klinik verilerine hastane kayıtlarından ulaşıldı. Tümörlerin formalin fikse, parafin blok kesitlerine yüksek basınçlı antijen unmasking işlemi sonrası, immünohistokimyasal incelemeler uygulandı. Çalışmada primer antikor olarak, düşük moleküler ağırlıklı keratin (Signet, 1/40, mouse), keratin 10-13 (Novacastra, 1/50, mouse) ve EMA (Biogenex, 1/100, mouse) 60 dakika oda ısısında olmak üzere uygulandı. Biotin-streptavidin amplifikasyonu, HRP enzimi, AEC kromojeni kullanıldı.

TABLO 2. OLGULARIN İMMÜNHİSTOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

	DMA Keratin	YMA Keratin	EMA
Olgu 1	(+)	(+)	(+)
Olgu 2	(+)	(-)	(+)
Olgu 3	(+)	(-)	(+)
Olgu 4	(+)	(+)	(+)
Olgu 5	(+)	(+)	(+)
Olgu 6	(+)	(-)	(+)
Olgu 7	(+)	(-)	(+)
Olgu 8	(+)	(-)	(+)
Olgu 9	(-)	(-)	(-)
Olgu 10	(+)	(+)	(+)

BULGULAR

Olgulara ait klinik ve patolojik veriler Tablo 1'de, immünohistokimyasal veriler Tablo 2'de özetlenmiştir.

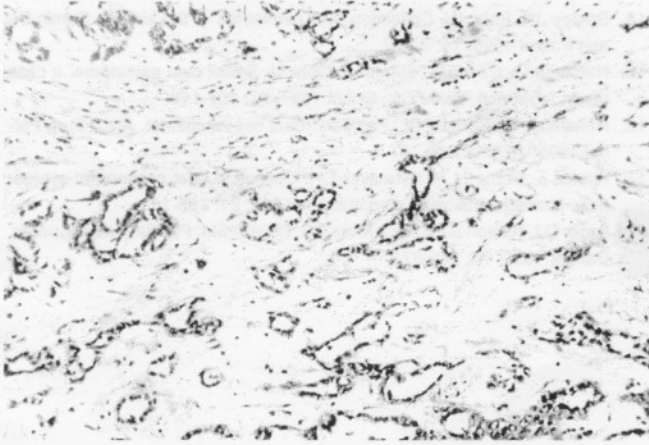
10 olgu içinden - top yayıcı duktus karsinomu tanısı için gereken kriterleri taşıyan: ana tümör kitlesi medulla lokalizasyonlu olup, morfolojik olarak tubulopapiller patterni baskın, tümör çevresi top yayıcı duktuslarda ağır dereceye varan displazik değişiklikler içeren (Resim 1), stromal desmoplazi (Resim 2) veya hyalinizasyon gösteren - ilk 6 olgu top yayıcı duktus karsinomu, bu özellikleri içermeyen diğer 4 olgu ise, kortikal papiller tipte renal hücreli karsinom olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal incelemede kullanılan yüksek ve düşük moleküler ağırlıklı keratinler ve EMA her iki tümör grubunda da pozitif immünreaktivite gösterdi (Resim 3).

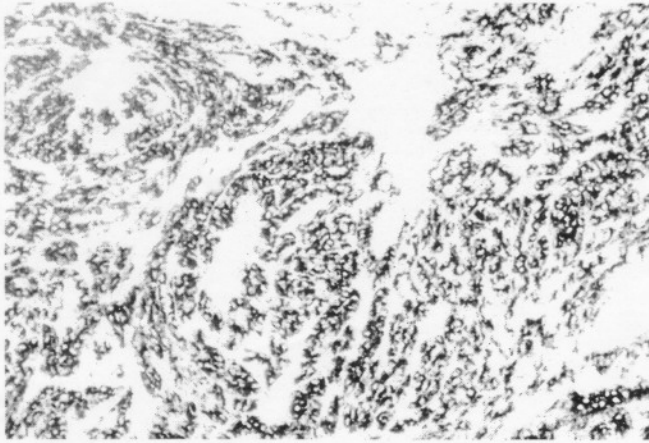
TARTIŞMA

Böbreğin, kortikal papiller renal hücreli karsinomları ve top yayıcı duktus karsinomları benzer histopatolojilerine karşın, farklı embriyolojik kökene sahip tümörleridir. Top yayıcı duktuslar üreter tomurcuğundan, proksimal tubulus epiteli ise metanefrik dokudan kaynaklanır (10). Histopatolojik incelemede, baskın tubulopapiller pattern, her iki tümörün en belirgin ortak fenotipik özelliğini oluştursa da, iki tümörün ayırtıcı tanısında yardımcı olan birtakım makroskopik, mikroskopik, immünofenotipik ve genotipik özellikler bulunmaktadır.

CDC'lerin makroskopik incelemede gözlenen medulla lokalizasyonları, karakteristik özellikleridir. (8,9,11,12). CDC



Resim 2. Desmoplastik bir stroma içinde tubuler yapılar şeklinde organize tümöral infiltrasyon. Toplayıcı duktus karsinomu (H-E x125).



Resim 3. DMA keratin ile kuvvetli immünreaktivite. Toplayıcı duktus karsinomu (DMA Keratin x125).

tanısı alan altı olgumuzdan ikisi tümüyle kistik karakterde olduğundan, biri ise kortikomedüller yerleşimi nedeniyle, tipik CDC makroskopik görünümü ile prezante olmamıştır. Tümörün tümüyle kistik karakteri, korteks- medulla yerleşiminin net olarak yapılamadığı büyük tümörler, ve kortikal papiller tümörlerin de pelvis çevresi bölgede lokalize olabilmeleri, topografinin ayırıcı tanısındaki katkısını sınırlamaktadır.

Histopatolojik incelemede, yine CDC'ler için oldukça spesifik iki bulgu; tümör çevresi toplayıcı duktuslarda çeşitli derecelerde displazik değişiklikler, desmoplastik reaksiyona neden olarak, çevre parenkim içine infiltrasyon gösteren, tubuler komponenttir (8,9,11,12). Her iki tümörde de tubulopapiller ve tubuler yapıları oluşturan, yuvarlak-oval çekirdekli, genişçe eozinofilik sitoplazmalı "kompakt" hücrelerdir (8,9,11,12). Bizim olgularımızda da kompakt tümör hücreleri her iki tümör grubunda da gözlemlendi, ayrıca PRCC'lerde dikkati çeken bir özellik, fokal RCC'lerde gözlenen berrak sitoplazmalı tümör hücrelerinin varlığı oldu. CDC'li olguların hiçbirinde, fokal dahi olsa berrak tümör hücrelerine rastlanmadı. CDC'li olguların biri dışında tümünde belirlenen, PRCC'li ol-

guların ise hiçbirinde gözlenmeyen çevre toplayıcı duktus displazisi, iki tümörün ayırıcı tanısında en dikkat çekici özelliklerden biri olarak değerlendirildi. CDC'lerin bir diğer histopatolojik özelliği olarak bildirilen desmoplastik reaksiyon, biri dışında olgularımızda saptanmadı, ancak stromada yer yer yoğunlaşan hyalinizasyon gözlemlendi.

Az sayıda olgu içeren çeşitli serilerde, CDC'lerin immün-histokimyasal incelemelerde düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı keratinler, EMA, Ulex europaeus agglutinin (UEA-1), Soyabean ve Peanut agglutinin (PNA) ile pozitif immünreaktivite gösterdikleri bildirilmiştir (9,12,13,14,15). Bizim CDC tanılı olgularımızda da benzer bir şekilde EMA ve düşük moleküler ağırlıklı keratinlerle tümünde pozitif, yüksek moleküler ağırlıklı keratin ile ise %50'sinde pozitif immünreaktivite belirlenmiştir. PRCC'lerde ve diğer renal hücreli karsinomlarda PNA, UEA-1 ve yüksek moleküler ağırlıklı keratinlerle pozitifite oranı çok düşük olarak bildirildiğinden, CDC-PRCC ayırımında bu boyaların faydalı olabileceği vurgulanmıştır (12,16). Bizim çalışmamızda yüksek moleküler ağırlıklı keratin ile PRCC olgularından birinde pozitifite belirlenmiştir. Bu nedenle, ayırıcı tanıda immünhistokimyanın daha fazla katkı sağlayabilmesi için, keratinleri de içine alan, daha geniş bir panelin uygulanmasının gerektiği kanısına varılmıştır.

Böbreğin, her ikisi de nadir görülen, toplayıcı duktus karsinomları ve kortikal papiller karsinomları, benzer histopatolojide olan, ancak farklı embriyolojik kökenlerini yansıtan farklı immünofenotipik, genotipik özelliklere ve prognoza sahip tümörleridir (12,16,17,18). Günümüzde her iki tümörün ayırımında, belirli birtakım kriterler ve immünhistokimya kullanılmaktadır. Ancak, ileride, sitogenetik çalışmaların bu tümörlerin kesin ayırımında ön plana çıkması şaşırtıcı olmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Riopelle JL. The nature and origin of the so-called true kidney hypernephroma. Cancer 1951; 4: 789-802.
2. Tannenbaum M. Ultrastructural pathology of renal cell tumours. Pathology Annual 1971; 6: 249-277.
3. Braunstein H, Adelman JU. Histochemical study of the enzymatic activity of human neoplasms. II. Histogenesis of renal cell carcinoma. Cancer 1966; 19: 935-938.
4. Fleming S, Lindop GBM, Gibson AAM. The distribution of epithelial membrane antigen in the kidney and its tumours. Histopathology 1985; 9: 729-739.
5. 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.
6. Cromie WJ, Davies CJ, De Ture FA. Atypical carcinoma of the kidney: possibly originating from collecting duct epithelium. Urology 1979; 13: 315-317.
7. Hai M, Diaz-Perez R. Atypical carcinoma of kidney originating from collecting duct epithelium. Urology 1982; 19: 89-92.
8. Fleming S, Lewi HJE. Collecting duct carcinoma of the kidney. Histopathology 1986; 10: 1131-1141.
9. Rumpelt HJ, Störkel SS, Moll R, Scharfe T, Thoenes W. Bellini duct carcinoma: further evidence for this rare variant of renal cell carcinoma. Histopathology 1991; 18: 115-122.
10. Sadler TW. Urogenital system. In: Tracy TM editor. Langman's Medical

- Embryology. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1985. p. 247-281.
11. Carter MD, Tha S, McLoughlin MG, Owen DA. Collecting duct carcinoma of the kidney: A case report and review of the literature. *Journal of Urology* 1992; 147: 1096-1098.
 12. Kennedy SM, Merino MJ, Linehan WM, Roberts JR, Robertson CN, Neumann RD. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Human Pathology* 1990; 21: 449-456.
 13. Matz LR, Latham BI, Fabian VA, Vivian JB. Collecting duct carcinoma of the kidney: A report of three cases and review of the literature. *Pathology* 1997; 29: 354-359.
 14. Srigley JR; Eble JN. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Semin Diagn Pathol* 1998; 15: 54-67.
 15. Natsume O, Ozono S, Futami T, Ohta M. Bellini duct carcinoma: a case report (abstract). *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27: 107-110.
 16. Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 842-849.
 17. Fuzesi L, Cober M, Mittermayer CH. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology* 1992; 21: 155-160.
 18. Lager DJ, Huston BJ, Timmerman TG, Bonsib SM. Papillary renal tumors. *Cancer* 1995; 76: 669-673.

KAYNAKLAR

1. Boppe A. The nature and origin of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Cancer* 1981; 47: 389-395.
2. Tschopp M. Ultrastructural pathology of renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
3. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
4. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
5. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
6. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
7. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
8. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
9. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
10. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
11. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
12. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
13. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
14. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
15. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
16. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
17. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
18. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
19. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.
20. Tschopp M, Atkinson AJ. Ultrastructural study of the collecting duct carcinoma of the kidney. *Pathol Res Pract* 1971; 6: 243-277.