

Çocukluk Çağı Primer Böbrek Tümörleri *

Dr. Volkan Hazar **, Dr. Esin Kotiloğlu ***, Dr. Melda Çağlar ****,
Dr. Safiye Göğüş *****, Dr. Gülsev Kale *****, Dr. Zuhale Akçören *****

ÖZET

Böbreğin primer tümörleri, çocukluk çağı neoplazileri içinde altıncı sırada yer alır. Bu çalışma, Hacettepe Üniversite Tıp Fakültesi Pediatrik Patoloji Ünitesi'nde 16 yıllık süreç içinde toplanan 16 yaş altındaki çocukların primer böbrek tümörlerinin klinikopatolojik dokümantasyonunu içermektedir. İki yüz otuz beş vakanın büyük bir çoğunluğunu 197 vaka ile Wilms tümörü oluşturmaktadır. Beş vakada (%2,5) anaplasti saptanmıştır. Böbreğin şeffaf hücreli sarkomu %6,4'lük oranla ikinci sırada, malign rabdoid tümör 6 vaka ile 3. sırada yer almaktadır. Ayrıca mezoblastik nefroma, kistik nefroma, renal hücreli karsinoma, kistik kısmen differansiye nefroblastoma, non-Hodgkin lenfoma, kistik nefroblastoma ve malign mezankimal tümör de bu seride tanımlanan diğer tümörlerdir.

Anahtar kelimeler : Çocukluk çağı, primer böbrek tümörleri.

GİRİŞ

Primer böbrek tümörleri, çocukluk çağında görülen malign tümörler arasında 6. sırayı almakta ve büyük çoğunluğunu Wilms tümörü (WT) oluşturmaktadır.¹ Önceleri, malign veya benign, böbrek tümörlerinin çoğunu WT başlığı altında toplamak yeterli olurken, Amerikan Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu'nun (National Wilms' Tumor Study Group-NWTSG) çalışmaları farklı sınıflandırmaların ortaya atılmasına neden olmuştur.²

Başlangıçta WT'nün varyantı olarak ortaya atılmış olan 2 tümör, daha sonra NWTSG I-II-III'ün verileriyle hem histoloji hem de prognoz açısından WT'den farklı olmaları nedeniyle 2 ayrı tümör grubu olarak kabul edilmiştir.^{3,4} Bu iki tümör, şeffaf hücreli sarkom (Clear cell sarcoma-CCS) ve malign rabdoid tümör (MRT)'dür ve anaplastik WT ile birlikte NWTSG tarafından "unfavorable histology", Alman pediatrik onkoloji grubu (German Pediatric Oncology-GPO) tarafından "high grade" olarak tanımlanmıştır.^{6,7} Mezoblastik nefroma ve kistik nefroblastoma ise, daha iyi differansiyasyon ve prognoza sahip oldukları için WT'den ayrı olarak kabul edilmektedirler.²

Bu çalışma, Haziran 1977 ile Haziran 1993 tarihleri arasında Hacettepe Çocuk Hastanesi Pediatrik Patoloji Ünitesi'nde (HÇHPPÜ) primer böbrek tümörü tanısı almış olan vakaların son

SUMMARY

Primary tumors of kidney occupy the sixth place among childhood neoplasms. This study documents the clinical and pathological aspects of primary tumors of the children under 16 years of age, retrieved from the files of Hacettepe University Medical Faculty Pediatric Pathology Unit concerning a period of 16 years. Out of 235 total cases, Wilms' tumor (WT) constituted the majority with 197 cases (%83.8). Anaplasia is seen in 5 cases (%2.5). Clear cell sarcoma of kidney was the second in frequency (%6.4) and malignant rhabdoid tumor of kidney was the third in frequency (%2.5). Pathologic diagnoses of the rest in decreasing frequency were mesoblastic nephroma, cystic nephroma, renal cell carcinoma, cystic partially differentiated nephroblastoma, Non-Hodgkin's lymphoma, cystic nephroblastoma and malignant mesenchymal tumor.

Key words : Neoplasia, kidney, children.

literatür bilgileri ışığı altında tekrar değerlendirilerek histopatolojik olarak sınıflandırılmasını amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Haziran 1977 ile Haziran 1993 tarihleri arasında, Hacettepe Çocuk Hastanesi Pediatrik Patoloji Ünitesi'nde primer böbrek tümörü tanısı konmuş 235 vaka alınmıştır. Pediatrik patoloji ünitesine vakaların 151'inde nefrektomi, 28'inde insizyonel biyopsi örnekleri gönderilmiş, 56 vakanın ise, hastanemiz dışında yapılmış operasyon ya da biyopsi materyallerinden hazırlanan cam preparatları danışılmıştır. Vakalar yaş, cins ve histopatolojik tanılarına göre sınıflandırılmıştır. Doku örnekleri %10'luk formalin solusyonunda tespit edildikten sonra nefrektomi materyallerine, tümörün en büyük boyutunun her cm.'si için en az bir doku örneği örnekleme yapılmıştır. Rutin incelemeler için Hematoksilen-Eozin, bazı vakalar için ise ayrıca Gomori'nin retikulum ve Periodik Asit Schiff boyalı kesitleri değerlendirilmiştir.

Histopatolojik sınıflandırma tüm vakalarda ışık mikroskopik inceleme bulgularına göre yapılmıştır. WT'inde subgrup belirlenmesi, 100 adet büyük büyütme alanındaki epitelyal, blastemal ve stromal elemanların yüzdesi saptanarak yapılmıştır. Komponentlerden birinin %65'ten daha fazla olduğu durumda vaka bu komponentin baskın tipi olarak, hiç bir komponentin %65'den fazla olmadığı durumda ise mikst tip olarak değerlendirilmiştir.² Hastane dışından sadece cam prepat olarak danışılan vakalarda, preparat sayısı 5 ve daha fazla olanlara alt gruplandırma yapılmış, diğerlerine sadece tümörün tipi

* Bu makale, Tıpta yenilikler 93 ve VIII. Pediatrik tümörler kongresi, 25-30 Nisan 1993, İstanbul'da poster olarak ve XIII. Ulusal Çocuk Cerrahisi kongresi, 9-13 Mayıs 1994, Marmaris'te bildiriler olarak sunulmuştur.

** Pediatri uzmanı. HÜTF Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

*** Patoloji Yardımcı Doçenti. HÜTF Pediatrik Patoloji Ünitesi.

**** Pediatri Profesörü. HÜTF Pediatrik Patoloji Ünitesi.

***** Pediatri Profesörü HÜTF Pediatrik Patoloji Ünitesi

***** Pediatri Profesörü. HÜTF Pediatrik Patoloji Ünitesi

***** Pediatri Yardımcı Doçenti. HÜTF Pediatrik Patoloji Ünitesi.

belirtilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada yer alan vakaların histopatolojik değerlendirmesi, yaş, cins dağılımları ve tümör frekansları Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışma grubunun en küçük hastası 20 günlük, en büyük hastası ise 16 yaşındadır. Eldeki kayıtlara göre

Tablo 1: Vakaların yaş ve cinsiyet dağılımı

YAŞ	0-3	4-7	8-11	12-16	TOPLAM
CİNSİYET	K-E	K-E	K-E	K-E	
TÜMÖR*					
WT	57-60	26-37	11-5	1-0	197 (%83.8)
CCS	3-7	1-1	0-3	0-0	15 (%6.4)
MRT	3-3	0-0	0-0	0-0	6 (%2.5)
MN	1-2	0-0	1-0	0-0	4 (%1.8)
CN	3-1	0-0	0-0	0-0	4 (%1.8)
RCC	0-1	0-0	0-1	0-1	3 (%1.3)
CPDN	1-1	0-0	0-0	0-0	2 (%0.8)
NHL	0-0	1-1	0-0	0-0	2 (%0.8)
CNB	0-0	0-0	1-0	0-0	1 (%0.4)
MMT	0-0	0-1	0-0	0-0	1 (%0.4)
TOPLAM	68-75	28-40	13-9	1-1	235 (%100)

* WT: Wilms tümörü, CCS: Şeffaf hücreli sarkom, MRT: Malign rabdoid tümör, MN: Mezoblastik nefroma, CN: Kistik Nefroma, RCC Renal Hücreli karsinom, CPDN: Kistik kısmen diferansiye nefroblastom, NHL: Hodgkin dışı lenfoma, CNB: Kistik nefroblastoma, MMT: Malign mezanşimal tümör.

12, 14 ve 15 yaşlarında hiç hasta tespit edilmemiştir.

Yüz doksan yedi WT'nden 41'inde 5 taneden az sayıda cam preparat danışıldığı, ikisinde ise daha önceden radyoterapi ve kemoterapi aldığı için alt gruplandırma yapılmamıştır. Yüz elli dört WT'nün 91'i mikst tip (%59.5), 44'ü blastemal tip (9%28.7), 9'u stromal tip (%5.9) 9'u epiteliyal tip (%5.9) olarak değerlendirilmiştir. Bir vaka ise teratoid WT tanısı almıştır. Klasik WT'nde anaplazi görülme oranı 5 vaka ile %2.5'dir. Bunların üçü blastemal tip WT, ikisi stromal tip WT'dür.

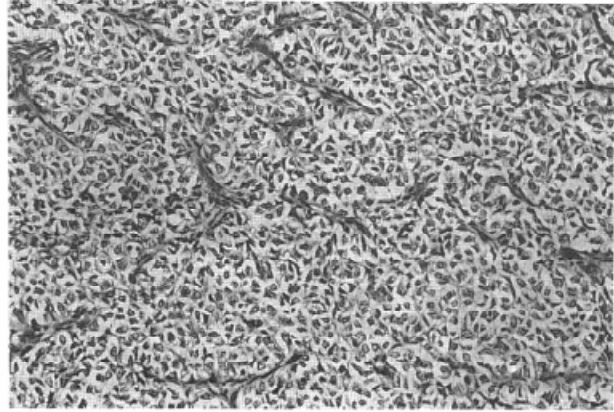
Mezoblastik nefroma vakaların 3'ü, hücreden zengin mitotik aktivitesi yüksek, yer yer atipik mitotik figürler içeren vakalardır. Bu vakalar atipik mezoblastik nefroma (=sellüler mezoblastik nefroma) olarak değerlendirilmiştir. Bir vaka ise, hücreden fakir, iğ şeklindeki hücre demetlerinden oluşan yapıya sahip olduğu için, klasik tip mezoblastik nefroma (=asellüler mezoblastik nefroma) olarak kabul edilmiştir. Belirgin kistik komponentler içeren primer böbrek tümörü vakalarından 4 tanesi, sadece kistik komponentler içermesi, septumlarda blastemal hücrelere ve andifferansiye tübüllere rastlanmaması nedeniyle kistik nefroma olarak değerlendirilmiştir. Kistik komponent içeren diğer 3 vakanın 2'sinde, kistlerin yanı sıra septumlarda yer yer blastemal hücrelere rastlanmıştır. Bu iki vaka, kistik kısmen diferansiye nefroblastoma (CPDN) olarak kabul edilmiştir. Bir

vakada ise, kistlerin yanısıra septumlarda yer yer anaplazi gösteren belirgin blastemal hücre grupları ve andifferansiye tübüls yapılar görülmüştür. Kistik nefroblastoma olarak değerlendirilen bu vakada anaplazi gözlenmiştir. Yapılarında blastemal hücre saptanan bu kistik tümörleri Joshi ve Beckwith'in⁸ önerdiği sınıflandırma ile değerlendirirsek, 2 CPDN vakası Grade I CPDN, anaplazi gösteren kistik nefroblastoma vakası da, Grade II CPDN olarak kabul edilebilir.

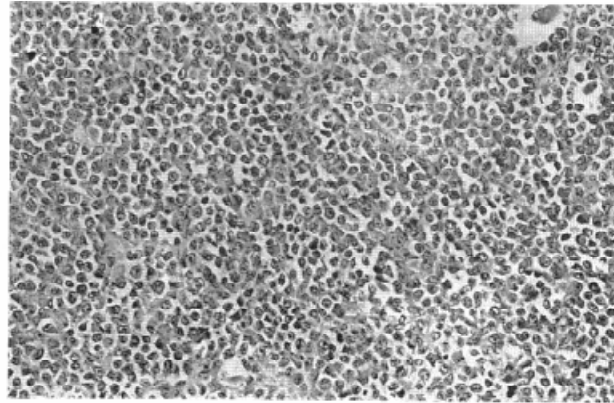
Serimizde yer alan CCS vakalarında genellikle klasik pattern izlenmekte olup bazılarında miksoid ve kistik dejenerasyon ile fokal telenjektazi alanları, bazılarında ise fibrohyalen ya da iğsi hücreli patern gözlenmiştir.

Renal hücreli karsinoma grubundaki hastalarımızın hepsinde tümöral hücre tipi şeffaf hücrelerdir.

Vakaların arasında, tanıları nefrektomi materyali ile konan primer böbrek lenfoması ve 1 malign mezanşimal tümör de bulunmaktadır. Lenfomalar Hodgkin dışı olup lenfoblastik tiptir. Malign mezanşimal tümör vakası, oldukça andifferansiye hiperkromatik nükleuslu hücrelerden oluşmuştur. Bu primitif mezanşimal hücrelerin kaynağını açıklayabilecek ultrastrüktürel ve imünhistokimyasal çalışmalar yapılmadığı için, daha ayrıntılı sınıflandırmaya gidilememiştir.



Resim 1 : Böbreğin şeffaf hücreli sarkomunda belirgin vasküler çatı. (H&E, x200)



Resim 2 : Rabdoid tümörde belirgin nükleolus ve veziküle nükleusa sahip tümöral hücreler. (H&E, x200).

TARTIŞMA

Ocak-1972 ile Aralık-1988 tarihleri arasında, Hacettepe Çocuk Hastanesi'ne baş vurarak primer malign tümör tanısı alan hastalarda böbrek tümörleri SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results Program of the National Cancer Institute) verileriyle uyumlu olarak, çocukluk çağında en sık görülen malign solid tümörlerden biri olarak 5. sırada yer almaktadır.¹

Literatüre uygun olarak bizim serimizde de WT, %83.8'lik bir oranla primer malign böbrek tümörleri arasında ilk sırayı oluşturmaktadır.^{12,7} WT'nde erkek/kız oranı 1/1 kabul edilmekle birlikte, NWTSG'nun çalışmalarında kız çocuklarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir.^{9,10} Erkek/kız oranı bu seride 1.07/1 olarak bulunmuştur. WT tanısı konduğu zamanki yaş dağılımı, NWTSG verilerinde olduğu gibi bizim vakalarımızda da 2-3 yaş arasında en yüksek sayıya ulaşmakta ve vakaların %91.4'ü 7 yaş ve altında yer almaktadır.⁹

Serimizdeki anaplazi oranı %2.5 iken, NWTSG serisinde bu oran %4-7 olarak bildirilmektedir.² Bu oranın literatürde belirtilenden daha düşük olması, serimizin yaklaşık %25'nin hazır cam preparat olarak danışılan vakalardan oluşması, dolayısıyla anaplazi aranması için yeterli sayıda preparatın incelenememiş olmasına bağlı olabilir. Anaplazi saptadığımız 5 WT vakasının 3'ü blastemal tip, 2'si stromal tiptir. GPO serisinde, blastemal tipte anaplazinin daha sık olduğu belirtilmektedir.⁷

Klasik WT vakalarında, iskelet kası, düz kas, yağ dokusu, kıkırdak ve osteoid doku sıkça tanımlanmasına rağmen, yassı epitel differansiyasyonunun oldukça nadir olduğu belirtilmektedir.^{11,13} Serimizde bu tür metaplastik dokular 17 vakada saptanmış olup, 5 vakada keratinize yassı epitel differansiyasyonuna rastlanmıştır.

Klasik WT'nün blastemal, stromal ve epitalyal komponentleri dışında mucoepidermoid metaplazi ve arjentaflin hücreler gibi bazı özelliklerinin de olabileceği bildirilmektedir.^{13,14} Son zamanlarda bunlara ek olarak, teratomaya benzer dokular içeren klasik WT'nü ifade eden, teratoid WT terimi de ortaya atılmıştır.¹⁵ Bildirilen teratoid WT vakalarının biri hariç hepsi iki taraflıdır ve bazılarında nefrojenik artıklar olduğu belirtilmiştir.^{11,15,16} Varlen¹¹ ve Fernandes¹⁵, teratoid WT diyebilmek için, teratoid dokunun tümör kitlesinin %50'sinden daha fazla olmasını ve bu dokulara klasik WT'nün eşlik etmesi

gerektiğini vurgulamaktadırlar. Bizim serimizde 197 vakanın 3'ü teratoid özellikler taşımaktadır. Fakat bunlardan ikisi, teratoid elemanlar tümör kitlesinin %50'sini geçmediği içinklasik WT olarak kabul edilmişlerdir. Teratoid WT tanısı konan üçüncü vakada, WT elemanlarının yanı sıra, içerdiği yassı epitel, seromüsinöz bez yapıları, yağ dokusu ve silyalı epitel gibi teratoid dokular bulunmaktadır. Tek taraflı olan bu vakada nefrojenik artığa rastlanılmamıştır.¹²

Serimizde 15 vaka ile en sık görülen 2. tümör olan CCS'nın oranı (%6.4), gerek NWTSG'nin serisindeki %4'lük, gerek GPO'nun serisindeki %3.7'lik, gerekse SIOP serisindeki %3.6'lık orandan daha yüksektir.^{2,7,17} Bu gruptaki vakaların %73.3'ü, 5 yaşın altındadır ve erkek/kız oranı 2.75/1'dir. (Resim 1)

NWTSG serisinde %1.8, GPO serisinde %2.7 oranlarında görüldüğü belirtilen MRT'nün bizim serimizdeki görülme sıklığı %2.5'dur.^{7,18} (Resim 2).

Mezoblastik nefroma, erkendönem çocukluk çağı tümörü olmasına rağmen, bizim serimizde yer alan 9 yaşındaki bir vaka gibi, literatürde de ileri yaş grubunda sporadik olarak tanımlanmaktadır.¹⁹ Mezoblastik nefroma vakalarımızda literatürde belirtilen fotal hematopoezis, hiyalin kıkırdak, kalsifikasyon ve ossifikasyon gibi odaklara rastlanmamıştır.⁷

Kistik nefroma vakalarımızın 3'ü kız 1'i erkek hasta olup 2'si 0 yaş grubunda, 2'si 1 yaş grubundadır. Bu yaş ve cins verileri, NWTSG verileriyle yaş açısından uyum gösterirken cinsiyet açısından uyum göstermemektedir.⁸

Renal hücreli karsinoma, erişkinlerde en sık görülen primer malign böbrek tümörü olmasına rağmen, çocukluk döneminde oldukça nadirdir. İkinci dekatta renal hücreli karsinoma insidansının WT insidansına yaklaştığı belirtilmektedir.²⁰ Bizim vakalarımızın yaş dağılımı gözönüne alındığında 2 hastanın 2. dekatta olduğu görülmektedir.

Primer böbrek lenfoması, hem çocukluk çağında hem de erişkin döneminde oldukça nadir görülür.²¹⁻²³ Sıklıkla görülen lenfoma hastalarında böbreklerin sekonder tutulumudur.^{24,25} Bu serideki vakalardan biri, klinik ve radyolojik bulgular ile tümörün makroskopik görünümü, histopatolojik sonuç alınana kadar, vakanın WT olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Bu da, WT'nün ayırıcı tanısında nadir de olsa primer böbrek lenfomasının akılda tutulması gerektiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Young JL Jr, Pies LG, Silverberg E, et al: Cancer incidence, survival and mortality for children younger than 15 years. Cancer 1986; 58: 598-602.
2. Beckwith JB: Wilms' tumor and other renal tumors of childhood. Hum Pathol 1983; 14: 481-492.
3. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al: The treatment of Wilms tumor. The results of National Wilms' Tumor Study. Cancer 1976; 38: 633-646.
4. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al: The treatment of Wilms' tumor. The results of the second National Wilms'

- Tumor Study. Cancer 1981; 47: 2302-2311.
5. D'Angio GJ, Evans AE, Beckwith JB, et al: The treatment of Wilms' tumor. The results of the third National Wilms' Tumor Study. Cancer 1989; 64: 349-360.
 6. Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. Results From the first National Wilms tumor Study, Cancer 1978; 41: 1937-1948.
 7. Schmidt D, Harms D, Leuschner I: Malignant renal tumors of childhood. Pathol Res Pract 1992; 188: 1-15.
 8. Joshi VV, Beckwith JB: Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic partially differentiated nephroblastoma. Cancer 1989; 64: 466-479.
 9. Kabrinsky NL, Talgoy M, Shuckett B, et al: Wilms' tumor. Pediatric Annals 1988; 17: 238-250.
 10. Breslow NE, Beckwith JB: Epidemiologic features of Wilms' tumor. Results of the National Wilms' Tumor Study. J Natl Cancer Inst 1982; 68: 429-436.
 11. Variend S, Spicer RD, Mackinnon AE: Teratoid Wilms' tumor. Cancer 1984; 53: 1936-1942.
 12. Kotiloğlu E, Kale G, Sevinir B, et al: Teratoid Wilms' tumor. A unilateral case. Tumori 1994; 80: 61-63.
 13. Vatsala VV, Sirsat MV, Dalal SJ: Nephroblastoma with keratinising cyst. Ind J Pathol Bacteriol 1965; 8: 149,154.
 14. Hou LT, Azzopardi JG: Mucoepidermoid metaplasia and argentaffin cells in nephroblastoma. J Pathol Bacteriol 1967; 93: 477-481.
 15. Fernandes ET, Darham DM, Ribeiro RC, et al: Teratoid Wilms' tumor. The St. Jude experience. J Pediatr Surg 1988, 23: 1131-1134.
 16. Vujanic GM: teratoid Wilms' tumor : Report of a unilateral case. Pediatr Pathol 1991; 11: 303-309.
 17. Sandstedt B, Delemarre JFM, Harms D, et al: Sarcomatous Wilms' tumor with clear cells and hyalinization. A study of 38 tumors in children from the SIOP nephroblastoma file Histopathology 1987; 11: 273-285.
 18. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, et al: Rhabdoid tumor of kidney. A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathogy Center. Am J Surg Pathol 1989, 13: 439-458.
 19. Bogdan R, Taylor DEM, Mostofi FK: Leiomyomatous hamartoma of the kidney. Cancer 1973; 31: 462-467.
 20. Hartman DS, Davis CJ, Madewell JE et al : Primary malignant renal tumors in the second decade of life. Wilms' tumor versus renal cell carcinomas. J Urol 1982; 127: 888-891.
 21. Harris GJ, Lager DJ: Primary renal lymphoma. J Surg Oncol 1991; 46: 273-277.
 22. Kutluk MT, Büyükpamukçu M, Göğüş S, et al: Renal lymphoma. An unusual presentation in a child. Turk J Pediatr 1987; 31: 71-76.
 23. Akçören Z, Kutluk MT, Çağlar M: Çocuklukta primer böbrek lenfoması. Üroloji Bülteni 1992; 3: 107-109.
 24. Hartman DS, Davis CJ Jr, Goldman SM, et al: Renal lymphoma. Radiologic-pathologic correlation of 21 cases. Radiology 1982; 144: 759-765.
 25. Erlich AD, Kuhn JP: Renal involvement in childhood lymphoma. The role of CT. Am J Radiol 1984; 143: 962-965.