

## Papiller Renal Hücreli Karsinomalar Papillary Renal Cell Carcinomas

Sema Özuysal<sup>1</sup>, Ömer Yerci<sup>1</sup>, Gülaydan Filiz<sup>1</sup>, İsmet Yavaşcaoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı, Bursa

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Bursa

Papiller patern, renal hücreli karsinomaların %010-15'inde gözlenmektedir. Genellikle küboidal hücrelerle dōşeli kompleks tubulopapiller yapılar gözlenir ve papiller yapıların stromasında sıklıkla köpüğümsü sitoplazmalı makrofajlar bulunur. Bazı kaynaklarda bu tip olguların prognozlarının klasik renal hücreli karsinomalara göre daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1980-1995 yılları arasında tanı almış 77 adet renal hücreli karsinoma olgusunun preparatları tekrar gözden geçirilerek papiller tipte olan on olgu belirlendi. Bu olgularda iki yıllık sağ kalım bilgileri elde edilen yedisinde yaş, cins, grade, stage, böbrek kapsülü, üreten, pelvis renalis, renal ven invazyonu, lenf nodülü tutulumu tümör çapı, tümör stromasında nekroz ve lenfositik infiltrasyonun varlığı incelendi. Ayrıca parafin bloklardan hazırlanan kesitlere immünohistokimyasal yöntemle Ki-67 ve p-glikoprotein boyaması yapıldı. Fuhrman'ın kriterelerine göre iki olgu grade 1, dört olgu grade 2, bir olgu grade 3 idi. Beş olgu stage I, bir olgu stage II, bir olgu stage III olarak belirlendi. İki yıllık takip sonucunda sadece stage III olgu ek olurken diğer altı olgu hayatta idi. Ki-67, p-glikoprotein pozitiflik oranları ve diğer prognostik faktörlerle grade,stage ve iki yıllık sağ kalım oranında dikkati çeken bir özellik gözlenmedi. Ancak olgu sayımız istatistiksel belirlemeler yapmak için yetersizdir. Bu konuda daha geniş serilerle çalışılması yararlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Renal hücreli karsinoma, papiller

Papillary renal cell carcinomas constitute 10-15% of all the renal cell carcinomas. They generally present as large and well-circumscribed masses. Microscopically, the tumor is characterized by complex tubulopapillary structures lined by a single layer of cuboidal cells and foamy macrophages are often present in the stroma of the papillae. According to some studies this type of renal cell carcinoma has a better prognosis than the classical type.

In this study, we reviewed 77 renal cell carcinoma

cases diagnosed between the years 1980 and 1995 in Uludağ University Pathology Department and ten cases of papillary renal cell carcinomas were found. Seven out of ten cases with two year survival information were also reviewed according to age,sex, grade, tumor size, presence of necrosis and lymphocytic infiltration in the tumor stroma, involvement of the renal capsule, ureter, renal pelvis, renal vein invasion and lymph node metastasis. Immunohistochemical staining for Ki-67, p-glycoprotein was also performed on sections made from paraffin blocks. According to Fuhrman's nuclear grading scheme, two cases were classified as grade I, four cases grade II, and one case was grade III. Five cases were stage I, one case was stage II and one case was stage III. At the end of a two-year follow-up period a only one patient with stage III carcinoma expired, whereas the other six patients survived. No significant correlation was observed between Ki-67 positivity the other prognostic factors and the grade, stage and two year survival. Our case numbers were inadequate for statistical analysis. New further studies will be necessary in this subject.

**Key words:** Renal cell carcinoma, papillary

Papiller renal hücreli karsinomalar, renal hücreli karsinomaların major subtiplerinden biridir<sup>(1,2)</sup>. Bu tanıyı vermek için tümörün en azından % 50'sinden fazlasında papiller büyüme paterni olması gerekir<sup>(3,4)</sup>.

Nonpapiller tümörlerde erkeklerde görülme oranı kadınlara göre hafif bir yükseklik gösterirken(1,5:1), papiller karsinomaların erkeklerde görülme oranı belirgin olarak yüksektir (6:1)<sup>(5)</sup>. Bazı çalışmalar papiller karsinomaların diğer renal hücreli karsinomalara göre daha kötü bir prognoza sahip olduğunu belirtmekte ise de genellikle bu tipteki olgularının daha uygun bir prognoza sahip oldukları kabul edilmektedir<sup>(1,2,4,6,8)</sup>.

Bu çalışmada papiller renal hücreli karsinomaların toplam renal hücreli karsinomaların içindeki oranını ;iki yıllık klinik takibi yapılabilen olgularda bu prognostik faktörlerle ilişkilerini ; proliferatif bir belirteç olan Ki-67 pozitifliğini ve antikanser ilaçlara karşı dirençten sorumlu olduğu düşünülen p- glikoprotein (Pgp) daha önce-

Olgu	Grade	Stage	Kapsül İnvazyonu	Üreter Tutulumu	Pelvis Tutulumu	Renal Ven Tutulumu	Ln Metastazı	Lenfositik İnfiltrasyon	Nekroz
1	1	1	+	-	-	-	-	Hafif	+
2	1	1	-	-	-	-	-	-	-
3	2	1	-	-	-	-	-	-	-
4	2	1	-	-	-	-	-	-	-
5	2	2	+	-	-	-	-	-	-
6	2	3	+	+	-	+	+	Belirgin	-
7	3	1	-	-	-	-	-	Hafif	+

**Tablo 1:** Olgularda grade, stage ve çeşitli prognostik faktörlerle değerlendirme sonuçları

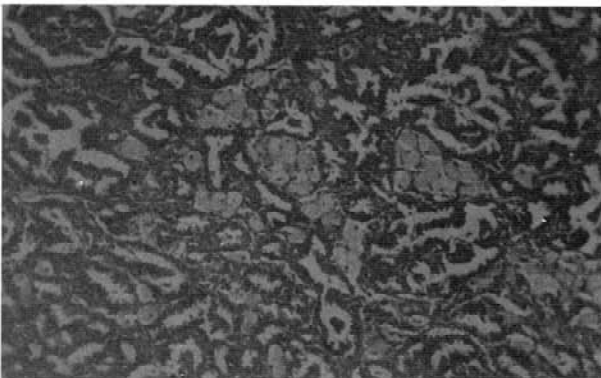
den tedavi görmemiş bu tip olgulardaki spontan pozitifliğini araştırdık.

### YÖNTEM

1950 -1995 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak tüm hipernefrom olguları belirlendi. Bu olguların Hematoksilin Eozin ile boyanmış arşiv preparatları tekrar gözden geçirilerek en az % 50'si papiller büyüme paterni gösteren tümörler papiller tipte renal hücreli karsinomalar olarak ayırt edildi. Bu olgulardan iki yıllık klinik takibi yapılanları seçilerek yaş, cins, tümör çapı, histolojik grade, stage, lenfositik infiltrasyon, nekroz, böbrek kapsül infiltrasyonu, üreter tutulumu, pelvis renalis invazyonu, lenf nodülü tutulumu gibi çeşitli prognostik parametreler araştırıldı.

Tümör grade'lemesinde Fuhrman'ın gradeleme kriterleri, stage belirlemede TNM klasifikasyonu kullanıldı<sup>(7,8)</sup>. Parafin bloklardan hazırlanan kesitlere streptavidin -biotin-peroksidaz yöntemi ile Ki-67 ve Pgp boyaması yapıldı.

Ki-67 boyamasının değerlendirilmesinde her olguda rastgele seçilmiş alanlarda oküler mikrometre ile X400 büyütmede 500 hücre sayıları ve boyanma gösteren olguların % olarak değeri tümör proliferasyon indeksi olarak belirlendi. Pgp boyamasının sonuçları ise negatif, zayıf ve kuvvetli boyanma şeklinde değerlendirildi.



**Resim 1 :** Olguların mikroskopisinde gözlenen karakteristik tubulopapiller yapılar ve stromal köpük histiositler (H.E. X200).

Pgp	Grade I	Grade II	Grade III	Stage I	Stage II	Stage III
Negatif	1	-	-	1	-	-
Zayıf	-	2	-	1	1	-
Kuvvetli	1	2	1	3	-	1

**Tablo 2:** P-glikoprotein pozitif olguların grade ve stage'e göre dağılımı

Grade	Stage	Ki-67%
1	1	11,2
1	1	0,4
2	1	0,2
2	1	2,8
2	2	2
2	3	4,8
3	1	43,4

**Tablo 3:** Ki-67 boyaması ile saptanan tümör proliferasyon indekslerinin tümör grade ve stage'lere ile karşılaştırmalı sonuçları.

### BULGULAR

Toplam 77 adet hipernefrom olgusu saptandı . Bunların %6 10'u papiller tipte olup %13), iki yıllık klinik takip yapılan olgu sayısı yedi idi. Bu olguların hiçbiri daha önceden tedavi görmemişti. Hastaların yaşları 45-75 arasında olup (ortalama yaş:57), biri kadın, altısı erkekti. En küçük tümör çapı 3 cm, en büyüğü 10 cm (ortalama 5,6 cm) idi. Tümörlerin mikroskopik incelemesinde tüm olgularda geniş alanlarda oval ya da poligonal şekilli, hafif bazofilik ve granüler sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu hücrelerle döşenmiş papiller ve tubulopapiller yapılar gözlemlendi. Olguların üçünde papiller yapıların sitoplazmasında köpüğümsü sitoplazmalı histiositoplululukları mevcuttu (Resim 1).

Yedi olgunun ikisi grade 1 , dört tanesi grade 2, Bir olgu grade 3 olarak belirlendi. Olguların beşi stage I , biri

stage II, diğeri ise stage III idi. Stage III olgu iki yıllık klinik takip sonunda ex olurken diğeri altı yıl hayatta idi. Olgularda grade, stage, ve çeşitli prognostik parametre değerlendirmelerinde elde edilen sonuçlar tablo 1'de gösterilmiştir.

Ki-67 pozitifliği nükleer boyanma şeklinde, Pgp pozitifliği ise sitoplazmik ya da paranükleer olarak gözlemlendi. Pgp pozitif olguların grade ve stage dağılımı tablo 2'de; Ki-67 boyaması ile saptanan tümör proliferasyon indekslerinin tümör grade ve stage'leri ile karşılaştırmalı sonuçları tablo 3'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Renal hücreli karsinoma erişkin yaşta böbreğin primer malign tümörleri içerisinde en sık görülenidir ve papiller tipleri tüm olguların % 10-15 ini oluşturur, (1,5,10,11). papiller renal hücreli karsinomalar genellikle büyük ve iyi sınırlı kitleler oluştururlar. Kistik, hemorajik ve nekrotik alanları yaygındır. Oldukça büyük olsalar bile yine de kalın bir fibröz kapsülle sınırlanır ve eğilimindedirler. Bu tümörlerin evresi de genellikle düşüktür<sup>(1,2)</sup>. Mikroskopik olarak kompleks tubulopapiller yapılar oluştururlar. Papiller yapılar bazofilik sitoplazmalı, tek sıralı küboidal hücrelerle döşelidir ve stromalarında sıklıkla berrak sitoplazmalı makrofajlar içerirler<sup>(2,11)</sup>.

Renal hücreli karsinomalarda prognozu belirlemede öncelikle önemli faktörler tümörün evresi, grade'i ve histolojik paternidir (Papiller, kistik, sarkomatoid, glandüler vb.). İlena renalis invazyonu, tümör boyutu ve hücre sitoplazma tipi, önemi tartışmalı olan faktörlerdir. Hastanın yaşı, cinsiyeti, renal pelvis invazyonunun varlığı, sarkomatoid ve papiller-kistik dışındaki histolojik paterni ise prognozu etkilemez<sup>(11)</sup>.

Ki-67 hücre siklusunda G<sub>0</sub> dışındaki tüm fazlarda salınarak nükleer antijenlere bağlanır ve çeşitli kanser tiplerinde proliferatif aktivitenin tespiti için kullanılmaktadır. Renal hücreli karsinomalarda birçok yayında Ki-67 proliferatif aktivitesinin evre, grade ve prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>(12,13)</sup>. Pgp'nin ise ilaca dirençli hücre dizilerinde fazla miktarda salındığı saptanmış, Pgp'yi kodlayan MDR 1 geni belirlendiğinden beri Pgp'nin varlığı birçok insan tümöründe araştırılmış, bazı tümörlerde spontan olarak varlığı gösterilmiş ve bu tümörlerde intrinsek ilaç direncinden sorumlu olabileceği söylenmiştir<sup>(12-16)</sup>.

Bizim çalışmamızdaki olgu sayısı prognoz konusunda istatistiksel belirlemeler yapmak için yetersizdir. Yapmış olduğumuz bir diğeri çalışmada da değişik paternler gösteren (solid, sarkomatoid, alveoler, papiller vb) 29 renal hücreli karsinoma olgusunda Ki-67, Pgp pozitifliği ile grade, stage, hücre tipi, dizilim paterni ve diğeri prognostik faktörler arasında ilişki saptayamadık<sup>(17)</sup>.

Papiller renal hücreli karsinomaların prognozu konusunda farklı bildiriler vardır. Bazı yazarlar nükleer grade'e bakıldığı zaman papiller tiplerin nonpapiller tiplerden daha agresif seyirli olduğunu belirtmişlerdir. Faicat genel olarak kabul edilen görüşe göre prognozları klasik renal hücreli karsinomalardan daha iyidir<sup>(1,2,8-9)</sup>. Kaynaklarda papiller renal hücreli karsinomaların biyolojik davranışlarının neden daha iyi olduğu

konusunda uygun bir açıklama yapılamamıştır. Birçok otör konakçı enflamatuar cevabı ile ilişkili bir faktör olabileceği konusunda spekülasyon yapmışlardır. Son zamanlarda sitogenetik çalışmalarla bu olgularda en sıklıkla kromozom 17 de trizomi saptanmış, fakat sporadik ve herediter renal hücreli karsinomalarda karakteristik olarak görülen 3, kromozomun kısa kolunun kaybı, sporadik papiller renal hücreli karsinomalarda saptanmamıştır. Bu nedenle de tümör baskılayıcı gen bulunduran 3. kromozomun retansiyonunun bu olgulardaki daha benign bir klinik seyri açıklayabileceği iddia edilmektedir<sup>(9)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Fromowitz FB, Miller F. Retroperitoneal fibrosis as host response to papillary renal cell carcinoma. *Urology* 1991;38(3):259-63.
2. O'Toole KM, Brown M, Hoffmann P. Pathology of benign and malignant kidney tumors. *Urologic Clinics of North America* 1993;20(2):193-203.
3. Nadasdy T, Bane BL, Silva FG. Adult renal diseases. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic surgical pathology: Vol 2*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1994: 1717.
4. Mancilla-Jimenez R, Stanney R, Blatz R. Papillary renal cell carcinoma. A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976;38:2469-2480.
5. Kovacs G, Tory K, Kovacs A. Development of papillary renal cell tumors is associated with loss of Y chromosome specific DNA sequences. *J Pathol* 1994; 173(1):39-44.
6. Mydio JH, Bard RH. Analysis of papillary renal adenocarcinoma. *Urology* 1987; 30:529.
7. Fuhrman SA, Lasky CC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655.
8. Mederlas LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988;61:1639.
9. American Joint Committee for Cancer Staging and End-Results Reporting of the American College of Surgeons: *Manual for Staging of Cancer*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1983:177.
10. Zbar B, Glenn G, Lubensky I, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma: Clinical studies in 10 families. *The Journal of Urology* 1995;153:907-912.
11. Petersen RO. *Urologic Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott company, 1992:78-98.
12. Kojima K, Nauro S, Kanayama H, Kagawa S. Evaluation of Ki-67 antigen using MIB1 antibody as a prognostic factor in renal pelvic and ureteral cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1996;87(5):822-30.
13. Masuda M, Iki M, Tanaka Y, Asakura T, et al. Prognostic significance of Ki-67 labelling index in urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1996;155(6):1877-80.
14. Voim M, Kastel M, Mattern J, Efferth T. Expression of resistance factors (P-glycoprotein, glutathione S-transferase II and topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas. *Cancer* 1993;71:3981-7.
15. Kelley DJ, Pavelic ZP, Gapany M, et al. Detection of P-glycoprotein in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:411-414.
16. Fojo AT, Shen D, Mickley LA, et al. Intrinsic drug resistance in human kidney cancer is associated with expression of a human multi-drug resistance gene. *J Clin Oncol* 1987;5:1452-1460.