

Böbreğin berrak hücreli ve rabdoid tümörleri: 7 olgunun retrospektif analizi

Figen AKSOY, Ahsev BALIÇ, Sergülen DERVIŞOĞLU, İnci YILDIZ, Lebriz SAĞLAMER,
Serdar SANDER, Ergün ERDOĞAN, Yunus SÖYLET

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji, Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalları, İstanbul

Özet

Böbreğin berrak hücreli tümörü (BS) ve rabdoid tümörü (RT) çocukluk çağına özgü, nadir görülen, agresif gidişleri nedeniyle tanınmaları tedavileri açısından önem gösteren histogenezi tartışmalı habis tümörlerdir. Bu tümörlerin kendilerine özgü histolojik görünimleri bulunmaktadır.

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 1989-93 yılları arasında tanı konarak Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Onkolojisi Kliniklerince izlenen 88 Wilm's tümörünün retrospektif incelemesiyle bunlardan 6'sı BS ve 1'i RT olarak değerlendirildi. Bu olgular, klinik davranışlarıyla birlikte morfolojik yönden incelendi. Sarkomatöz Wilms tümörü grubunda incelenen BS ve RT tanısı alan olgularımızın morfolojik özellikleri literatür verileri ile benzer özellikler içerirken, klinik olarak 4 olguda kemik metastazı mevcut değildi. Dört olgu bebeklik, bir olgu da yenidoğan döneminde başvurmuş ve takibi süren 4 olgumuzun yaşam süreleri beklenenin üzerinde olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Berrak hücreli tümör, rabdoid tümör, Wilms tümörü, tümör, böbrek, çocuk

Summary

Clear cell sarcoma and rhabdoid tumors of the kidney in children: A report of 7 cases

Clear cell sarcoma (CCS) and rhabdoid tumors of the kidney (RTK) are rare in childhood, but are distinct in their histopathological and clinical characters. Their histogenesis is obscure even though the histopathology is well defined.

Material from 88 cases of Wilm's tumor at our pathology department were re-examined: 6 were designated as CCS and one as RTK. These tumors were diagnosed in infancy in 5 cases; 4 were free of bone metastases. In this group of patients 4 have survived and are under surveillance.

Key words: Renal clear cell tumor, rhabdoid tumor of the kidney, Wilm's tumor, kidney, children

Giriş

National Wilms Tumor Study (NWTS) Grup'tan Becwith ve Palmer 1978 yılında, berrak hücreli sarkom (BS) ve rabdoid tümörü (RT) Wilms tümörünün kötü prognoz gösteren tipleri olarak tanımlamışlardır^(5,8). BS, çocukluk çağına en sık metastaz yapan böbrek tümörü olup, karakteristik histolojik görüntüye sahiptir^(1-3,5,7,10).

Ayrıca, agresif klinik davranış ve kötü prognoz göstermesi nedeniyle yoğun tedavi gerektirir^(2,6,13).

RT, önceleri Rabdomyosarkomatoid tümör olarak adlandırılmış, daha sonra kas diferansiyasyonunun eksikliği nedeniyle bu tanılamadan vazgeçilmiştir^(3,4,8).

Her iki tümörün histogenezi tartışmalı olup, az sayıda görülmeleri; klinik bulguları, pognostik faktörleri, metastaz sıklığı, anatomik dağılımındaki modelleri ve davranışı hakkında bilgilenmemizi geciktirmektedir.

Çalışmamızda, BS ve RT klinik davranışlarıyla birlikte incelenerek, morfolojik özellikleri ortaya konuldu ve bulgularımız literatürle karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda histolojik tanısı konan, Çocuk Cerrahisi ve Çocuk Onkoloji kliniklerince izlenmiş 88 Wilms tümörü retrospektif olarak incelendi. Bunlar arasında 6 BS ve 1 RT saptandı. Rezeksiyon materyalleri incelenerek, parafin bloklar Hematoksilen-Eozin, PAS ve Gümüşleme boyaları uygulandı. Ayrıca bazı bloklara immunhistokimyasal incelemede monoklonal antikorlar Vimentin, Keratin, Desmin ve Neuron Spesifik Enolase çalışıldı.

Bulgular

Olgularımızın 6'sı BS, 1'i RT tanısı almıştır. Yaş dağılımı 2 gün-6 yıl arasındadır. Kız erkek oranı 1/5 olup, RT tanısı konan olgu erkektir. Olgularda esas başvuru yakınması karında şişlik ve kitle olup, yakınma süreleri kısadır (3 hafta). Palpasyonda batında ele gelen kitle mevcuttur. Rutin tetkiklerde anemi dışında belirgin bir patoloji saptanmamıştır. 3 olguda kemik metastazı bulunmaktaydı. Bunlardan birinde başvuru anında maksillada tutulum saptanmıştır. Ancak karaciğer, dalak ve lenf düğümü metastazı olguların hiçbirinde başvuru anında görülmemiştir (Tablo I).

VMA değeri bakılabilen 3 olgumuzdan ikisinde yüksek, birinde ise normal sınırlarda bulunmuştur. Evre, yaşam ve tedavi protokolleri incelendiğinde; 3 olgu evre I, 1 olgu evre IV'tür. Evre III olarak kabul edilen 3 olgudan 2'si ameliyat anına kadar evre I tümör iken, ameliyatta tümör rüptürü olduğundan evre III tümör kabul edilmişlerdir.

Tedavide, tüm olgulara NWTs protokolü gereğince kemoterapi ve radyoterapi tedavisi uygulandı. Gelişinde kemik metastazı olan BS olgusunda, ayrıca tedaviye metastaz bölgesine radyoterapi eklendi. Sonuçta, 2 olgu kaybedildi, bir olgu 2 yıl izlendikten sonra takip dışı kaldı. Üç BS olgu ve bir RT olgusu halen yaşamaktadır. Bir BS olgusu, 13 yıldır takip altındadır (Tablo II).

Makroskopik incelemede, olguların çoğu sağ böbrek yerleşimlidir. Tümünde böbrek boyutları büyümüş ve böbrek biçimi bozulmuştur. Tümör çapı BS olgularında 11-18 cm arasında değişirken, RT olgusunda 5 cm'dir. Kesitte, tümörün böbreğin hemen tamamına yakını işgal ettiği ve tüm olgularda lobullü görünümde olduğu dikkati çekmektedir. Tümörün bulunduğu alanda pelvis-kalis sistemi ortadan kalkmıştır (Resim 1-2). 3 olguda makroskopik olarak kistler mevcuttur.

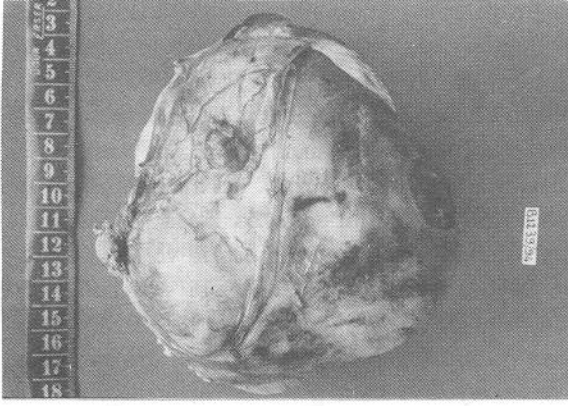
Tablo I. Olgularımızın klinik ve laboratuvar bulguları

Olgu	Başvuru yakınması	Yaş	Cinsiyet	Öykü süresi	Palpasyonda kitle	Kemik metastazı	Kemik iliği tutulumu	Karaciğer ve dalak tutulumu
1	Karında kitle	2	E	3 hafta	+	+	-	-
2	Karında kitle	5	K	Belirsiz	+	-	-	-
3	Karında kitle	6	E	Belirsiz	+	-	-	-
4	Karında ve yüzde şişlik	2.5	E	Belirsiz	+	+	-	-
5	Karın şişliği	2	E	2 hafta	Şüpheli	-	-	-
6	Karın şişliği	2/365	E	Doğumdan beri	+	+	-	-
7	İdrardan kan gelmesi	15/12	E	10 gün	+	-	-	-

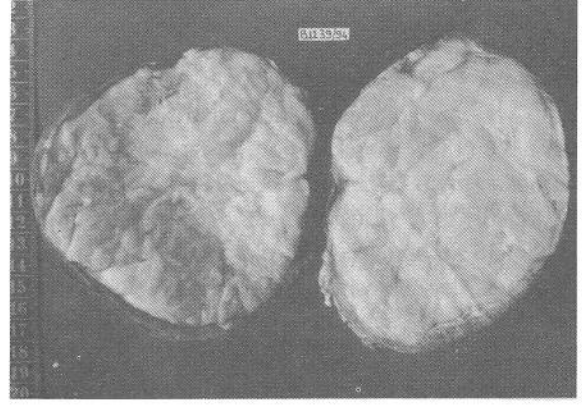
Tablo II. Olgularımızın klinik evrelemeleri ve uygulanan tedavi yöntemleri

Olgu	Evre	Cerrahi girişim	T E D A V İ			Yaşam
			Kemoterapi	Radyoterapi	Kemik metastazı için radyoterapi	
1	I	+	+	+	+	Exitus
2	III	+	+	+	-	Sağ
3	II	+	+	+	-	Exitus
4	V	+	+	+	+	Sağ
5	II	+	+	+	-	Sağ
6	III*	+	+	+	-	Takep dışı**
7	III*	+	+	+	-	Sağ

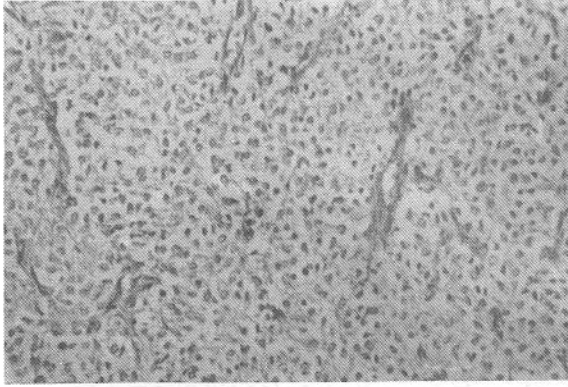
* Tümör rüptürü nedeni ile evre I iken ameliyatta evre III olan olgular, ** 2 yıllık izlem sonrası takip dışı kalan olgu.



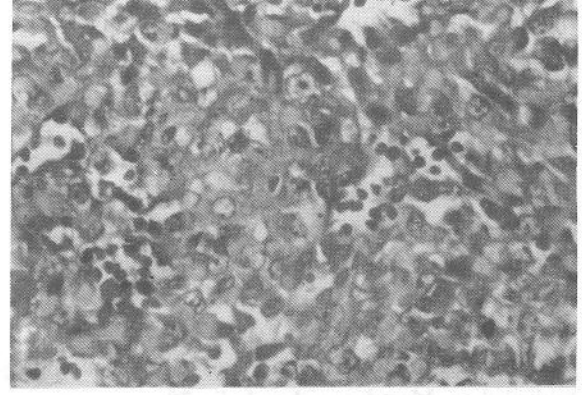
Resim 1. Berrak hücreli sarkom olgumuzun makroskopik piyes görünümü.



Resim 2. Berrak hücreli sarkomun kesit yüzünün makroskopik görünümünde tümör homojen gri pembe renkte ve lobüle yapıdadır.



Resim 3. Berrak hücreli sarkomun mikroskopik görünümünde arborizan vasküler ağ ile çevrelenen vakuollü sitoplazmalı tümör hücreleri (HEx32).



Resim 4. Rabdoid tümörün mikroskopik görünümünde hyalin sitoplazmik inklüzyon içeren belirgin nükleollü hücreler (HEx200).

BS olgularının l'inde ve RT'de makroskopik olarak kapsül invazyonu mevcuttur. Ayrıca, RT'de üreter ve pelviste makroskopik tümör trombusu izlenmiştir. Mikroskopik incelemede; Hematoksilen-Eozin ile boyanan preparatlarda, BS için tipik olan fibrovasküler çatı olguların tümünde mevcuttur. Ancak 3 olguda özellikle çok belirgindir (Resim 3). Diğer 3 olguda gümüşleme boyası ile, Hematoksilen Eozinle boyanmış preparatlarda dikkati çekmeyen, arborizan damar ağı belirginleşerek gösterilmiştir.

Klasik patern dışında, peritelyal dizelenme, kistik alanlar, nörilemma benzeri palizatlanma ve hyalinizasyon alanları gözlenmiştir. Peritelyal dizelenme, 5 olguda izlenmekte olup, özellikle birinde belirgindir. Palizatlanma 2 olguda hyalinizasyon 1 olguda kistik

alanlar ise tüm olgularda mevcuttur. RT'de gümüşleme boyası ile belirgin Retikulin ağı gözlenmiştir, PAS boyasında belirginleşen klasik intrasitoplazmik inklüzyonlar "baykuş gözü hücre" görünümü dikkati çekmektedir (Resim 4).

Bloğu bulunabilen 3 BS ve 1 RT olgusuna immünohistokimyasal boyama yöntemleri uygulanmıştır. Vimentin, tümünde pozitifdir. HW keratin, tüm olgularda negatif iken LW keratin bir olguda kistik alanlarda, başka bir olguda ve RT'de tümör içindeki sağlam kalan tubuluslarda pozitif boyanma göstermiştir. RT olgusunda NSE boyası ile pozitif nörofilament ile negatif sonuç alınmıştır.

Tartışma

Çocukluk çağı böbrek tümörleri içinde az görülen BS, Crossi ve arkadaşları tarafından % 4, NWTs I-III % 3.8 (1888 böbrek tümörü), Marsden ve ark. tarafından % 1.6 (1434 böbrek tümörü) oranında bildirilmiştir (1,7). Çalışmamızda, 88 Wilms tümörü içinde BS sıklığını % 0.07 olarak saptadık. Böbrek ve böbrek dışı yerleşimli RT sıklığı, Sotelo-Avila ve ark. tarafından yayınlanmış ve bu çalışmada primer böbrek tümörleri içinde RT oranı % 0.6-% 9.1, böbrek dışı % 0.7 olarak bildirilmiştir (11). Bizim serimizde böbrek kaynaklı bir RT olgusu saptanmıştır.

BS olgularımızın yaşı 2 gün-6 yıl arasında değişmektedir. Literatürde yaş dağılımı 3 gün-17 yıl olarak bildirilmiştir. RT'nin erken çocukluk çağında sık, erişkin döneminde ise nadir görüldüğü söylenmektedir. Serimizde, 15 aylık bir bebekte RT tespit edilmiştir.

BS'da erkek çocuk üstünlüğü, Crussi, Hoas, Marsden ve ark. tarafından bildirilmekle birlikte nedeni açıklanamamaktadır. Bizim BS olgularımızda 5/1 gibi oranda literatürle uyumlu erkek üstünlüğü gözlenmiştir.

Crussi'nin 21 olguluk serisinde sağ böbrek üstünlüğü bildirilirken, Marsden ve Lawler'in 38 olguyu içeren serilerinde sağ ve sol böbrek yerleşimi arasında fark bulunmamıştır (1). Bilateral veya multisentrik hiçbir olguya rastlanmamıştır (1,2,3). Bizim tümörlerimiz de büyük oranda sağ böbrek yerleşimli olup, hepsi tek taraflıdır.

BS, makroskopik olarak genellikle homojen pembe veya gri renkli görülmekle birlikte, kistik yapılar içerebilir, hatta böbreğin multiloküler kistik lezyonu ile karışabilir (2,3). Tümör sınırları Wilms tümöründen farklı olarak, çevre böbrek parankimini infiltre ederek tümör dokusu içinde sağlam glomerül ve tubulus yapıları bırakır (2,4). RT'de farklı makroskopiye sahip olmayan, infiltratif yayımlı bir tümördür (2,12).

Mikroskopik olarak, BS'da ayırt edici en önemli özellik arborizan damar ağıdır. Bu ağ içinde tümör hücreleri kordon ve kitleler oluşturur. Bazen damar küçüklüğü veya damar duvar inceliği nedeniyle bu

patern belirgin olmayabilir. Böyle durumlarda Retikulum boyası çatyı göstermekte yardımcıdır (2,7).

BS'nin klasik görünümünün bir başka bulgusu da sitoplazması çok az boyanan, sitoplazma sınırları seçilemeyen oval ince gevşek kromatinli çekirdeğe sahip hücreler içermesidir. Bu klasik bulgular dışında epitelooid dizelenme, fibrozis ve stomal hyalinizasyon, kistik angiektazi gibi yapılarla karşılaşılabilmektedir (1,4). Olgularımızda da klasik bulguların yanısıra peritelyal dizelenme, palizatlanma, hyalinizasyon ve kistik görünüm saptanmıştır.

Haas ve ark. BS'un ultrastrüktürel olarak primitif mezankimal hücre özelliğinde olduğunu söylemişlerdir (7). Ancak bu tümörlerin histogenezi hakkında tam bir açıklama yapılamamaktadır. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde sadece Vimentin pozitif olup, sitokeratin EMA, Desmin, Miyoglobulin, s-100, NSE ve kromogranin saptanamamıştır. Bizim olgularımızda da Vimentin pozitifliği gözlenmiştir.

Belirgin nükleol, PAS (+) sitoplazmik inklüzyon ve rabdomiyoblastik diferansiyasyona benzer mikroskopik özellik RT'nin kendine özgü morfolojik bulgusudur. PAS (+) hyalin globül yapısı, Nöral Crest kökenli APUD sistem tümörlerinde tarif edilen yapılara da benzetilmiştir (2,8,11,12). RT için nöral genotip öne sürülmüştür (2,8,12). Bizim olgumuzda da NSE pozitifliği saptanmıştır. Marsden ve arkadaşları BS serisinde 23 olgunun 16'sında multipl kemik metastazı, 13 olguda da kemik dışı akciğer, saçlı deri, testis, abdomen metastazı bildirmişlerdir.

NWTs I-III, 31 olguda 13 kemik metastazı bildirilmiştir. Küçük serilerde de benzer tutulum görülmektedir (1,9). Bizim çalışmamızda 3 olguda kemik tutulumu mevcuttur, ancak başka organ metastazı gözlenmemiştir.

Evre I kemik metastazlı olgumuz kısa sürede kaybedilirken, diğer bir evre IV kemik tutulumlu hastamız bir yıldır RT ve KT ile kontrol altındadır. Evre II olan bir olgumuz takip dışıdır. BS kemik metastazının her zaman kötü prognostik faktör olmadığı ve bu metastatik yayılımın sebebinin tartışmalı olduğu bildirilmektedir (1).

Kemik metastazı bulunmayan 3 olgudan biri 13 yıldır sağlıklı olarak yaşamaktadır (evre III). Tedavi sonrası evre II'de bulunan iki BS olgusundan biri 7 yıl, diğeri 2 yıl yaşamış ve daha sonra kaybedilmişlerdir. Literatürde 11 yıl ve 9 yıl gibi uzun süre yaşayan olgular mevcuttur. Agresif bir radyoterapi ve ADR, AMD, VCR gibi kemoterapötik kombinasyonların yararlı olacağı ve Doxorubicinin BS'larda ölüm oranını % 20'lere indirebileceği vurgulanmıştır (1,3).

Sarkomatöz Wilms tümörü grubu olarak ayırdığımız BS ve RT'lerimiz genellikle erken çocukluk çağında başvurmuşlardı. Klasik morfolojik özelliklere rağmen tümünde kemik metastazı eşlik etmiyordu ve bildirilen kötü prognoza rağmen olgularımızda uzun yaşam süresi gözlemlendi.

Kaynaklar

1. Avila SC, Crussi G, Sadwinski S, et al: Clear cell sarcoma of the kidney. A clinicopathologic of 21 patients with long term follow-up evaluation. Hum Pathol 16:1219, 1986
2. Beckwith JB: Wilms tumor and other renal tumors of childhood: A selective review from the national Wilms Tumor Study Pathology Center. Hum Pathol 14:481, 1983

3. Beckwith JB: Wilms tumor and other renal tumors of childhood: An update. J Urol 136:320, 1986
4. Beckwith JB, Larson E: Clear Cell Sarcoma of the Kidney. Pediatr Pathol 9:211, 1989
5. Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms tumor. Results from the first National Wilms Tumor Study. Cancer 41:1937, 1978
6. Fung CHK, Crussi FG, Yonan TN, Martinez N: "Rhabdoid" Wilms tumor. An ultrastructural study. Arch Pathol Lab Med 105:521, 1981
7. Hass JE, Bonadio JF, Beckwith B: Clear Cell Sarcoma of kidney with emphasis and ultrastructural studies. Cancer 54:2978, 1984
8. Haas JE, Palmer NF, Weinberg AG, Beckwith BJ: Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children. Hum Pathol 12:646, 1981
9. Marsden HB, Path FRC, Lawler W, Kumar PM: Bone metastasizing renal tumor of childhood morphological and clinical features and differences from Wilms tumor. Cancer 42:1922, 1978
10. Oda H, Shiga J, Machinami K: Clear cell sarcoma of the kidney. Two cases in adults. Cancer 71:2286, 1993
11. Schmidt D, Leuscher I, Harms D: Malign rhabdoid tumor. A morphological and flow cytometric study. Path Res Pract 184:202, 1989
12. Tsokos M, Kouraklis G, Chandra RS, et al: Malign rhabdoid tumor of the kidney and soft tissues. Arch Pathol Lab Med 113:115, 1989
13. Weel SDA, Beckwith B, Mierav G: Rhabdoid tumor. An entity or a phenotype? Arch Pathol Lab Med 113:113, 1989