



Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinomlarda Granülom Yapıları

Granulomas in Clear Cell Renal Cell Carcinomas

Serpil PAKSOY¹, Burçin TUNA², Oğuzhan OKÇU³, Kemal BEHZATOĞLU⁴, Sait ŞEN⁵, Banu SARSIK⁵, Serap KARAARSLAN⁶, Kutsal YÖRÜKOĞLU²

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, BALIKESİR

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

³ Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, RİZE

⁴ S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İSTANBUL

⁵ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

⁶ Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Amaç: Nefrektomi materyallerinde berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda granülom sıklığı, nedenleri ve prognostik parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Beş ayrı merkezde berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısı almış 389 olguda granülom sıklığı, prognostik parametrelerle ilişkisi ve granülatöz enflamasyon nedenleri araştırılmıştır.

Bulgular: 389 hastanın onbirinde granülom yapısı tespit edilmiştir. Granülomlar, tümör stromasında lokalizedir ve nekroz içermemektedir. Granülom varlığı ile yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör evresi ve Fuhrman derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Nefrektomi materyallerinde berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda tümör stromasında granülom varlığı nadir olarak görülmektedir. Az sayıda olguda elde edilen sonuçlarla klinik anlamı olmayan bu immün reaksiyonun, prognoza etki edecek olumlu veya olumsuz bir etkisinin olmadığını yorumlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Berrak hücreli renal hücreli karsinom, Nefrektomi, Granülom

ABSTRACT

Aim: In this study our goal is to investigate the incidence, causes and relationship with the prognostic parameters of granulomatous reaction in clear cell renal cell carcinomas.

Materials and Methods: The frequency of granulomatous reaction was analyzed in 389 renal cell carcinoma specimens from 5 different centers. The cause of granulomatous reaction, relationship between granulomatous reaction and pathologic prognostic parameters were analyzed.

Results: Granulomatous reaction was observed in 11 of the 389 patients. Granulomas were localized in the tumor stroma without necrosis. There was no significant correlation between the presence of granulomatous reaction and the other prognostic factors like age, gender, tumor size, tumor stage and Fuhrman degree.

Conclusion: The presence of granulomatous reaction in the tumor stroma in clear cell renal cell carcinomas in nephrectomy specimens is rare. In this small series, the presence of granulomas in clear cell renal cell carcinoma seems not to be related with prognosis.

Key Words: Clear cell renal cell carcinoma, Nephrectomy, Granuloma

GİRİŞ

Renal hücreli karsinomlar insan kanserlerinin %2-3'ünden sorumludur. Berrak hücreli renal hücreli karsinom, renal hücreli karsinomların en sık görülen histolojik alt türüdür. Renal hücreli karsinomların yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Erişkinlerde altıncı ve yedinci dekadlarda ve erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Renal hücreli karsinomlu hastaların %25-30'u asemptomatiktir ve başka sebepler ile yapılan radyolojik çalışmalarda rastlantısal olarak saptanır. Rastlantısal olarak saptanan olguların sayısı giderek artmaktadır. Yan ağrısı, hematüri ve kitle klasik triadı nadirdir (%10) ve ileri hastalığa işaret eder. En sık klinik yakınma hematürüdür. Diğer klinik yakınmalar yan ağrısı, kitle, kilo kaybı ateş gece terlemesi, hipertansiyon, hiperkalsemidir. Tedavi olarak hastalara parsiyel nefrektomi ya da radikal nefrektomi uygulanmaktadır. Klinik olarak lokalize hastalığı olanların üçte birinde cerrahi sonrasında lokal nüks ve uzak metastaz gelişebilmektedir. Hastaların yarısı ise hastalık nedeniyle kaybedilmektedir.

Makroskopik olarak tümör iyi sınırlı yuvarlak, lobüler görünümlü kortikal bir kitle şeklindedir. Karakteristik olarak altın sarısı renklidir. Nekroz, kanama ve fibrozis sıklıkla görülebilmektedir. Mikroskopik olarak tümör hücreleri dilate sinüzoidal vasküler boşluklar içeren ince bir vasküler ağ ile birbirinden ayrılan tabakalar ve yuvalar yapar. Seröanjinoz sıvı ya da kan ile dolu kistik yapılar içerebilir. Tümör hücreleri sitoplazmalarında bulunan lipid ve glikojen nedeniyle berrak sitoplazmalı görünümündedir. Malign iğsi hücreler içeren rabdoid ve sarkomatoid diferansiyasyon ya da heterolog bileşenler içerebilir (1). Renal hücreli karsinomlarda nadiren granülom yapıları izlenebilmektedir.

Granümatöz enflamasyon, aktive olan makrofajlardan gelişen epitelioid hücre ve multinükleer dev hücrelerin birikimi ile karakterize gecikmiş tipte T hücre aracılı bir immün reaksiyon ile gerçekleşen nekroz içeren ya da içermeyen özel bir kronik enflamasyon türüdür. Granülomlar çeşitli organlarda kimyasal ajanlar, enfeksiyonlar (tüberküloz ve diğer mikrobiyal ajanlar), yabancı cisimler ve sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklar nedeniyle gelişebilir (2,3). Nedeni bilinmeyen ve nekroz içermeyen granülomlar, bir multisistemik hastalık olan sistemik sarkoidoz dışında da görülebilmektedir. Bunlara ya primer tümör içinde ya da malign bir tümörü drene eden lenf düğümlerinde rastlanmaktadır. Sistemik sarkoidoz bulguları göstermeyen bireylerde tümörle ilişkili olarak gözlenen bu histolojik değişikliklere 'sarkoid benzeri doku reaksiyonu' veya 'sarkoid benzeri reaksiyon' denilmektedir (4,5).

Sarkoid benzeri doku reaksiyonunun bazı primer kanser türlerinde görüldüğü çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Bunlar arasında meme ve kolon kanserleri, seminom ve Hodgkin lenfoma bulunmaktadır. Bu tümörlerde granülomların oluşumunda tümörlerin stromasında bulunan ve tümör tarafından eksprese edilen antijenlere karşı gelişen T lenfosit

aracılı immün yanıtın rol oynadığı gösterilmiştir (6). Bu çalışmada berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda granümatöz enflamasyon varlığının sıklığı, nedeni ve patolojik prognostik faktörler ile ilişkisi araştırılmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

5 ayrı merkezde 2002 ve 2015 yılları arasında nefrektomi uygulanan ve berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısı konan 389 olgu geriye dönük olarak patoloji arşivi ve hasta dosyaları kullanılarak incelendi. Tümörlerin çapı, Fuhrman dereceleri ve evreleri kayıtlardan elde edildi. Tüm olgulara ait histolojik kesitler arşivden çıkarılıp tekrar gözden geçirildi ve granülom varlığı araştırıldı. Granülom yapıları H&E boyaması ile morfolojik görünümüne bakılarak saptandı. Hastalarda izlenen granülom yapılarının diğer granümatöz enflamasyonlardan ayırımı hasta öyküleri incelenerek yapıldı. Tümörlerin derecelendirmesinde Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi, evrelemede ise TNM sistemi kullanıldı.

İstatistiksel veriler bilgisayar ortamında SPSS 16.0 programı kullanılarak incelendi. Tüm değişkenlerin sıklık dağılımı hesaplandı. Analizler çapraz tabloda ki-kare testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların 136'sı kadın, 253'ü erkek hastadır (Tablo I). Hastaların yaşı 24 ile 87 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 55'tir. Olguların %32.4'ü pT1a, %27.8'i pT1b, %15.9'u pT2a, %1.3'ü pT2b, %16.5'i pT3a, %5.7'si pT3b, %0.3'ü pT3c ve %0.3'ü pT4 evresindedir (Tablo II). Fuhrman dereceleri olguların %12.1'inde 1, %53'ünde 2, %27'sinde 3 ve %8'inde 4'tür (Tablo III). Granülom varlığına bakıldığında tümörlerin

Tablo I: Olguların cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Sayı (%)
Kadın	136 (35)
Erkek	253 (65)
Toplam	389 (100)

Tablo II: Evre dağılımı.

Evre	Sayı (%)
pT1a	126 (32.4)
pT1b	108 (27.8)
pT2a	62 (15.9)
pT2b	5 (1.3)
pT3a	64 (16.5)
pT3b	22 (5.7)
pT3c	1 (0.3)
pT4	1 (0.3)
Toplam	389 (100)

11'inde tümör içerisinde granülom yapısı tespit edilmiş olup geriye kalan 378'inde granülom yapısı bulunmamaktadır (Tablo IV). Granülom saptanan olguların 4'ü kadın, 7'si erkektir (Tablo V). Granülom yapıları tümör içerisinde ve

tümörün çevresinde izlenmekte olup tümör dışı alanlarda granülom yapısına rastlanmamıştır (Şekil 1-2). Granülom varlığı ile cinsiyet, yaş, tümör çapı, Fuhrman derecesi ve evre arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Granülom bulunan hastaların hiçbirinde sistemik sarkoidoz varlığı, tüberküloz, vaskülit, mantar enfeksiyonu gibi granümatöz hastalık nedeni öyküsü saptanmamıştır.

Tablo III: Fuhrman derecesinin dağılımı.

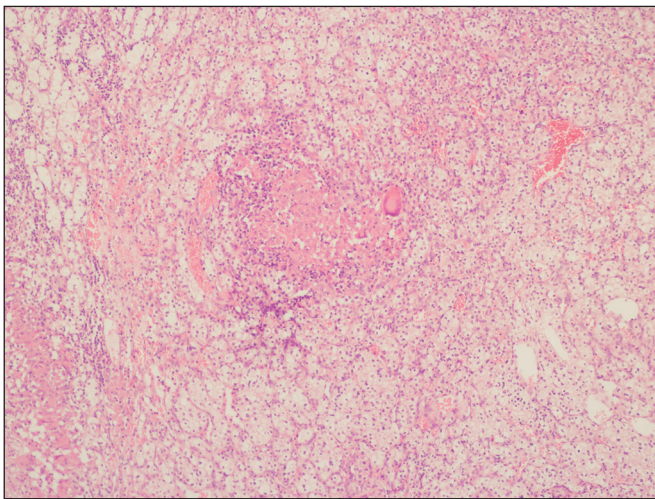
Derece	Sayı (%)
1	47 (12.1)
2	206 (53.0)
3	105 (27.0)
4	31 (8.0)
Toplam	389 (100)

Tablo IV: Cinsiyete göre granülom sıklığı.

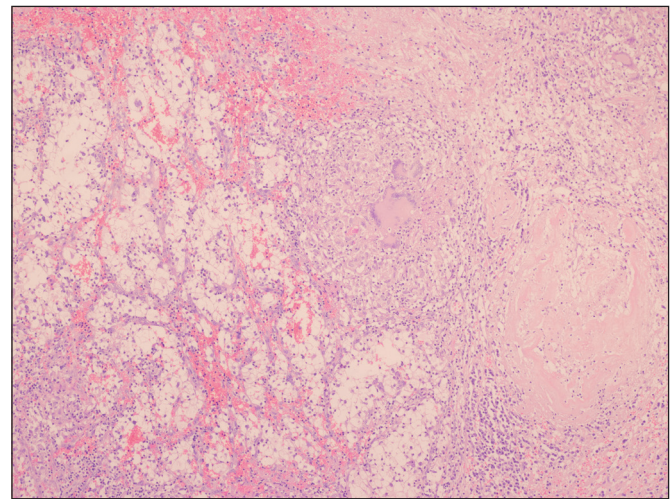
Cinsiyet	Var, n (%)	Yok, n (%)	Toplam, n (%)
Kadın	4 (1.0)	132 (34)	136 (35)
Erkek	7 (1.8)	246 (63.2)	253 (65)
Toplam	11 (2.8)	378 (97.2)	389 (100)

Tablo V: Granülom tespit edilen olguların klinik ve patolojik özellikleri.

Olgular	Yaş	Cinsiyet	Tümör lokalizasyonu	Tümör çapı	Evre	Fuhrman derecesi
1	44	E	Sağ böbrek	3.2 cm	pT1a	2
2	63	K	Sol böbrek	2.8 cm	pT1a	2
3	66	E	Sol böbrek	6.5 cm	pT1b	4
4	72	K	Sağ böbrek	4.5 cm	pT1b	3
5	81	K	Sol böbrek	7.2 cm	pT2a	2
6	78	E	Sol böbrek	4.7 cm	pT1b	3
7	42	E	Sol böbrek	8 cm	pT2a	4
8	47	E	Sol böbrek	10.3 cm	pT2b	2
9	69	E	Sol böbrek	4.4 cm	pT1b	2
10	65	E	Sağ böbrek	3 cm	pT1a	2
11	68	K	Sağ böbrek	7.5 cm	pT2a	2



Şekil 1: Berrak hücreli renal hücreli karsinomda ortada granülom yapısı.



Şekil 2: Solda berrak hücreli renal hücreli karsinom, sağda granülom yapısı.

TARTIŞMA

Granülatöz enflamasyon çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalıklarda görülebilen multinükleer dev hücrelerin eşlik ettiği gecikmiş tipte bir doku reaksiyonudur. Malign tümörlerle ilişkili granülatöz reaksiyonların sarkoid benzeri bir reaksiyon ile kendini gösterdiği çeşitli yayınlarda bildirilmektedir. Literatürde şimdiye kadar yayınlanan renal hücreli karsinomlarda granülom yapılarının varlığı ile ilgili az sayıda olgu sunumu bulunmaktadır. Literatürde olgu sunumları şeklinde şimdiye kadar yayınlanmış 9 erkek, 4 kadın olmak üzere toplam 13 olgu bulunmaktadır.

Malign neoplaziler ile sarkoid benzeri granülom ilişkisini (4,6), hepatosellüler karsinom ile epitelioid granülom ilişkisini (7), meme kanserinde sarkoid benzeri reaksiyonu (8,9), mikroinvaziv meme karsinomunda granülatöz yanıtı (10), metastatik malign melanomda granülatöz lenfadeniti (11), ve kolonik karsinomda granülom varlığını gösteren yayınlar bulunmaktadır (12). Renal hücreli karsinomlarda granülom varlığını gösteren yayınlar olgu sunumları şeklindedir. Bunlardan dördü önceden sarkoidoz hastalığı bulunan hastalarda gelişen renal hücreli karsinomlarda görülen sarkoid benzeri granülomlar ile ilgilidir (13-16). Diğerleri önceden sarkoidoz hastalığı bulunmayan hastalarda gelişen renal hücreli kanserlerde görülen granülom yapıları ile ilişkilidir. Bildirilen 13 olgunun 9'u erkek, 4'ü kadındır. Bu 13 olgunun yaş dağılımı 44-85 arasında değişmekte olup, 11 tümör berrak hücreli, 1'i papiller, diğeri sarkomatoid renal hücreli karsinom özelliğindedir (17-25). Bildirilen bu hastalardan sadece sarkomatoid renal hücreli karsinom tanısı alan hasta cerrahi operasyondan altı ay sonra tümör metastazı nedeniyle hayatını kaybetmiş olup diğer hastaların operasyon sonrası izlemlerinde hastalığın ilerlemediği ve hastaların hepsinin hayatta kaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamız şimdiye kadar yapılmış olan en geniş olgulu seridir. Çalışmamızda 389 nefrektomi materyalinden onbirinde granülom varlığını saptadık. Granülom bulunan hastaların yaşları 42 ile 81 arasında değişmekte olup yedisi erkek dördü kadındır. Olguların Fuhrman dereceleri 2 ile 4 arasında değişmektedir. Tümör evreleri pT1a ile pT2b arasında olup düşük evrededir. Olgulardan berrak hücreli karsinoma sarkomatoid alanların eşlik ettiği sadece bir tanesinde akciğer metastazı saptanmış ancak metastaza bağlı ölüm gerçekleşmemiştir. Bu olgu dışında diğer olguların hiçbirisinde tümör metastazı ya da metastaza bağlı ölüm görülmemiştir. Olgularımızda sistemik sarkoidoz bulgusu veya diğer granülatöz hastalık öyküsü bulunmamaktadır. Granülom varlığı ile hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör çapı, tümör evresi ve Fuhrman derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Tümör ilişkili granülomlar, kanser tarafından üretilen antijene karşı tümör stromasının immün yanıtıdır ve lokal T hücre aracılı reaksiyon olarak ortaya çıkar. Histopatolojik incelemede bölgesel lenf düğümünde granülatöz reaksiyonun varlığı gösterilebilir. Lenf düğümüne ulaşan çözünür tümör antijenleri epitelioid

hücre granülom yapılarını tetikleyebilir. Granülomlar üniform yapıda değildir. Sarkoidozdaki granülomlar sıklıkla yüzeyde lokalize yerleşimli olmasına rağmen tümörlerdeki granülomlar sıklıkla kanser stroması içinde görülürler. Bizim olgularımızda da granülom yapıları tümör stroması içerisindeydi.

Günümüzde, granülatöz reaksiyon oluşturarak tedavi etme seçeneği özellikle mesane kanserinde sık başvurulan bir tedavi seçeneğidir. Mesane kanserinde kasa invaze olmayan ürotelyal karsinomlarda intravezikal Bacille Calmette-Guerin (BCG) tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında, BCG'nin konakçının immün sistemini aktive ederek etkisini gösterdiği ortaya çıkmıştır (26). BCG tedavisinin T hücreleri ve makrofajlar aracılığıyla kanser hücrelerinin yok edilmesini sağladığı düşünülmektedir. Granülatöz reaksiyon içeren kanserlerin klinik prognozlarının iyi olup olmadığı tam olarak açık değildir. Şimdiye kadar bildirilen olguların operasyon sonrası klinik gidişlerinin iyi olduğu bildirilmektedir. Malign neoplazilere eşlik eden granülomların prognostik önemi tam anlaşılacak kadar beraber iyi prognoz açısından bir belirteç olabilir.

Sonuç olarak granülom yapıları çeşitli tümörlerde olduğu gibi berrak hücreli renal hücreli karsinomlarda da nadiren tümör stromasında görülebilmektedir. Serimizdeki olgu sayılarının az olduğu, evrelerinin düşük olduğu ve hiçbirisinde metastaz gelişmediği ve metastaza bağlı ölüm olmadığı göz önünde tutulmalıdır. Prognoz açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte klinik anlamı olmayan bu immün reaksiyonun, prognoza etki edecek olumlu veya olumsuz bir etkisinin olmadığı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Zhou M, Netto G, Epstein J. Uropathology: High-Yield Pathology 2012, Chapter G, pp 270.
2. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Inflammation and Repair. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2015, Chapter 3, Ninth edition. pp 97-99.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Diseases of the Immune System. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2015, Chapter 6, Ninth edition. pp 208-211.
4. Brinker H. Sarcoid reactions in malignant tumors. Cancer Treat Rev. 1986; 13:147-56.
5. Gregori HB, Otherson HB, Moore M. The significance of sarcoid-like reaction in association with malignant neoplasms. Am J Surg. 1962;104:577-86.
6. Pak HY, Friedman NB. Pseudosarcoid granulomas in Hodgkin's disease. Hum Pathol. 1981;12:832-7.
7. Tomimatsu H, Kojiro M, Nakashima T. Epithelioid granulomas associated with hepatocellular carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 1982;106:538-9.
8. Oberman HA. Invasive carcinoma of the breast with granulomatous response. Am J Clin Pathol. 1987;88:718-21.

9. Bassler K, Birke F. Histopathology of tumor associated sarcoid-like stromal reaction in breast cancer. An analysis of 5 cases with immunohistochemical investigation. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1988;412:231-9.
10. Coyne JD, Haboubi NY. Micro-invasive breast carcinoma with granulomatous stromal response. *Histopathology.* 1992;20:184-5.
11. Coyne JD, Banerjee SS, Menasce LP, Mene A. Granulomatous lymphadenitis associated with metastatic malignant melanoma. *Histopathology.* 1996;28:470-2.
12. Coyne JD. Colonic carcinoma with granulomatous (sarcoid) reaction. *J Clin Pathol.* 2002;55:708-9.
13. Moder KG, Litin SC, Gaffey TA. Renal cell carcinoma associated with sarcoid-like tissue reaction. *Mayo Clin Proc.* 1990;65:1498-501.
14. Campbell F, Douglas-Jones AG. Sarcoid-like granulomas in primary renal cell carcinoma. *Sarcoidosis.* 1993;10:128-31.
15. Bottone AC, Labarbera M, Asasourian A, Barman A, Richie C. Renal sarcoidosis coexisting with hypernephroma. *Urology.* 1993;41:157-9.
16. Lucci S, Rivolta R, Fazi M. Sarcoidosis and clear cell carcinoma of the kidney: the sixth case? *G Chir.* 2002;23:75-8.
17. Kuyrukcuoglu A, Erdogan N, Koyutürk S, Kivanc E. Renal hücreli karsinoma eşlik eden sarkoid benzeri doku reaksiyonu. *Türk Patol Derg.* 1994;10-2:71-2.
18. Marinides GN, Hajdu I, Gand RO. A unique association of renal cell carcinoma with sarcoid reaction in the kidney. *Nephron.* 1994;67:477-80.
19. Hes O, Hora M, Vanecek T, Sima R, Sulc M, Havlicek F, Beranova M, Michal M. Conventional renal cell carcinoma with granulomatous reaction: a report of three cases. *Virchows Arch.* 2003;443:220-1. DOI:10.1007/s00428-003-0860-9
20. Kovacs J, Varga A, Beesnyei M, Gomba S. Renal cell cancer associated with sarcoid-like reaction. *Pathol Oncol Res.* 2004;10:169-71. DOI: PAOR.2004.10.3.0169
21. O Pisciole I, Donato S, Morelli L, Nonno F, Licci S. Renal cell carcinoma with sarcomatoid features and peritumoral sarcoid-like granulomatous reaction: report of the case and review of the literature. *Int J Surg Pathol.* 2008;16:345. DOI: 10.1177/1066896907309579
22. Shah VB, Sharma P, Pathak HR. Conventional clear renal cell carcinoma with granulomatous reaction. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53:379-80. DOI: 10.4103/0377-4929.64307
23. Narasimhaiah DA, Manipadam MT, Aswathaman K, Krishnamoorthy S. Renal cell carcinoma associated with granulomatous reaction. *Saudi J Kidney Dis Transp.* 2011;22:1211-4.
24. Ouellet S, Albadine R, Sabbagh R. Renal cell carcinoma associated with peritumoral sarcoid-like reaction without intratumoral granuloma. *Diagnostic Pathol.* 2012;7:28. DOI: 10.1186/1746-1596-7-28
25. Burhan W, Rowaie Z, Rajih E, Akhtar M. Sarcoid-like granulomatous reaction in renal cell carcinoma: report of a case with review of the published reports. *Ann Saudi Med.* 2013;33:614-8. DOI: 10.5144/0256-4947.2013.614
26. Valentini CG, Bozzoli V, Larici AR, Larocca LM, Delogu G, Leone G, Pagano L. Systemic granulomatous reaction secondary to treatment of bladder cancer with bacillus calmette-guerin. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2012:e2012040. DOI: 10.4084/MJHID.2012.040