

Böbreğin Toplayıcı Kanal Kanseri: Literatürün Klinikopatolojik Bulgularımızla Gözden Geçirilmesi

Collecting Duct Carcinoma of the Kidney: Review of the Literature with Our Clinicopathological Findings

Barbaros Başeskiöglü¹, Mustafa Açıklın², Turgut Dönmez¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZET

Böbreğin Toplayıcı Kanal Karsinomu (TKK) distal toplayıcı kanallardan köken alan ender bir böbrek hücreli kanser histolojik alt tipidir, lokal agresif ve uzak yayılım ile ilişkilidir. Hastalar genellikle ileri evrede tanı alırlar, cerrahi tedavi ve veya kemo/immünoterapi kür sağlamaya yeterli değildir. TKK'li hastaların sağkalım süresi sıklıkla kısadır. Dünya genelinde az sayıda olgu mevcuttur ve kabul edilmiş bir tedavi protokolü mevcut değildir. Klinik semptomlar ve radyolojik bulgular diğer histolojik alt tiplerle benzerdir. (*Gazi Med J 2012; 23: 25-8*)

Anahtar Sözcükler: Böbrek, toplayıcı kanal kanseri, tedavi

Geliş Tarihi: 13.09.2011

Kabul Tarihi: 14.01.2012

ABSTRACT

Collecting duct carcinoma (CDC) is a rare histological type of renal cell carcinoma, which originates from the distal collecting ducts and is associated with aggressive regional and distant spread. Patients are generally diagnosed with advanced disease and the standard treatment of surgery with or without immuno/chemotherapy is not enough to effect a cure. Patients with CDC usually have a short survival time. Case reports of CDC are very rare, so there is no generally accepted therapy protocol. The clinical symptoms and radiologic findings are similar for all subtypes of renal cell carcinoma. (*Gazi Med J 2012; 23: 25-8*)

Key Words: Kidney, collecting duct carcinoma, treatment

Received: 13.09.2011

Accepted: 14.01.2012

GİRİŞ

Böbreğin toplayıcı kanal kanseri distal toplayıcı kanaldan orijin alır ve böbrek tübüler epitelinin en kötü seyirli tümörü kabul edilir. Tüm böbrek kanserlerinin %1'inden azını oluşturan, patolojik tanısı zor olan histolojik alt tiptir. Böbrek Hücreli Kanseri (BHK) içerisinde toplayıcı kanal karsinomu (Bellini duktus kanseri) daha agresif

seyir göstermektedir. Tanı konulduğu zaman hastaların %35-40'ında uzak metastaz vardır (1). Hastaların 2/3'ü 2 yıl içerisinde kaybedilmektedir (2). Hastalığın klinik belirtileri diğer BHK'lerden farklı olmayıp dünya genelinde ender vaka ve az sayıda yapılmış çalışma nedeniyle standart bir tedavi ve takip protokolü henüz tanımlanmamıştır (3).

Bu çalışmada böbreğin toplayıcı kanal kanseri, kliniğimizin sonuçları ve literatür eşliğinde tartışılacaktır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Barbaros Başeskiöglü, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye Tel: +90 222 239 29 79/3350 E-posta: barbaroza@gmail.com

©Telif Hakkı 2012 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine www.gazimedicaljournal.org web sayfasından ulaşılabilir.

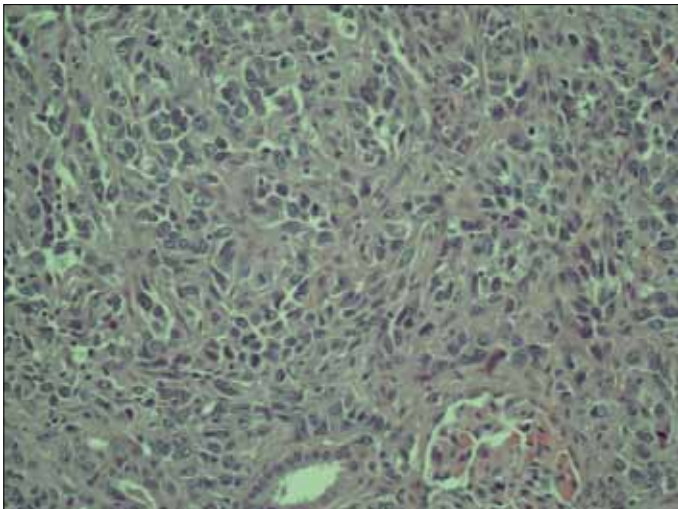
©Copyright 2012 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at www.gazimedicaljournal.org

doi:10.5152/gmj.2012.06

OLGU SUNUMU

Kliniğimizde yaklaşık 200 civarında hastaya böbrek tümörü tanısı konmuş ve ameliyat edilmiştir. Bu hastaların sadece ikisine toplayıcı kanal kanseri tanısı konmuştur. Bu hastaların klinik ve patolojik özelliklerini kısaca özetlemek gerekirse ilk hasta yetmiş yaşında bir kadın idi. İki aydır süren sağ yan ağrısı ve makroskopik hematurî nedeniyle kliniğimize başvurdu. Sedimantasyon değeri yüksekliği dışında laboratuvar tetkikleri ve sistemik muayenesi normal saptandı. Üst Abdomen Spiral Bilgisayarlı Tomografi (BT)'sinde; sol böbrek orta kesim anteriordan başlayarak inferiora doğru uzanan 55x60x65 mm boyutlarında heterojen görünümde, kistik nekrotik komponentli lezyon izlendi. Solda renal arter ve vena renalis hilus komşuluğuna uzanan kitle ile çevrelenmişti. Solda renal hilus komşuluğunda en büyüğü 1 cm çaplı birden fazla lenf nodu gözlenmişti. Bu bulgularla böbrek tümörü ön tanısı ile hastaya sol radikal nefrektomi+hiler lenf nodu eksizyonu uygulandı. Cerrahi sırasında böbrek etraf dokulara ileri derecede yapışık olarak izlendi. Makroskopik incelemede nefrektomi materyalinin 416 gr ağırlığında ve 16x7.5x5 cm boyutlarında olduğu görüldü. Materyalin kesit yüzeyinde alt pol yerleşimli gri beyaz, gri sarı solid görünümde 7x7x3 cm boyutlarında tümöral lezyon izlendi. Tümörün böbrek pelvisine uzandığı gözlemlendi. Histopatolojik bulgular toplayıcı kanal karsinomu ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 1). Hilusta bir adet metastatik lenf nodu izlendi ve ekstra-kapsüler tümöral uzanım mevcuttu. Böbrek üstü bezinde tümör yayılımı yoktu. Hasta TNM sınıflama sistemine göre patolojik olarak pT1bN1M0 kabul edildi. Operasyon sonrası takiplerinde yapılan incelemelerde nüks saptanmayan hasta postoperatif 23. ayda kardiyovasküler nedenlere bağlı olarak kaybedildi.

İkinci hasta kırkbeş yaşında ve erkekti. Hasta solunum sıkıntısı ile başvurdu. Fizik muayenede sol hemitoraksta solunum seslerinde azalma mevcuttu. Laboratuvar tetkikleri sedimantasyon ve ferritin değerlerinin yüksekliği dışında normal saptandı. Hastanın soygeçmişinde kardeşinin beyin tümörü nedeniyle ex olduğu öğrenildi. Radyolojik incelemede sol hemitoraksta sıvı saptanarak tüp torakostomi uygulandı. Hastanın abdominal Magnetik Rezonans (MR) tetkikinde; sağ böbrekte üst kesim lateralde 3x2.5x3 cm boyutlarında, T1 AG'de böbrek parankimine göre izointens, T2 AG'de böbrek parankimine



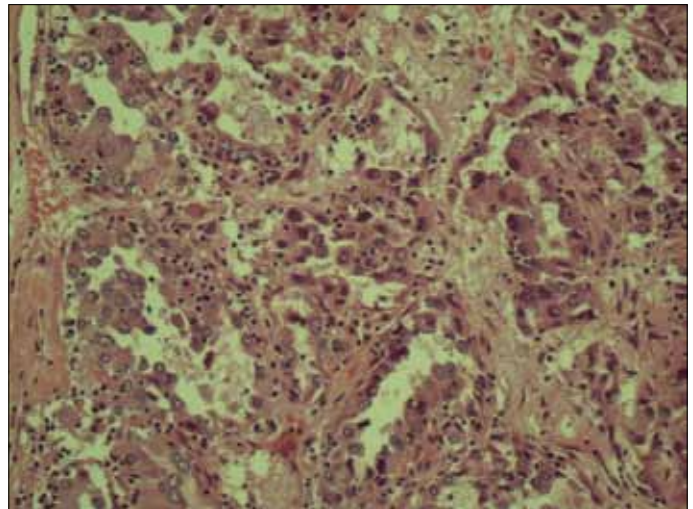
Resim 1. İlk olguda yüksek nükleer grade'li epitelyal hücrelerin oluşturduğu tubulopapiller yapılar (H&E x200)

göre izo-hipointens karakterde gözlenen, kontrastlı serilerde böbrek parankimine oranla daha az oranda kontrast tutulumu gösteren, lobüle, nispeten düzgün konturlu solid yer kaplayan kitle lezyonu tespit edildi. Bu bulgularla böbrek tümörü ön tanısı ile sağ radikal nefrektomi operasyonu yapılan hastanın patolojik spesimeninin incelenmesi ile materyalin kesit yüzeyinde üst pol lateral yerleşimli gri beyaz solid görünümde 60x40x45 mm boyutlarında tümöral lezyon izlendi. Mikroskopik incelemede histopatolojik görünüm toplayıcı kanal karsinomu ile uyumlu olarak bulundu (Resim 2). Tümörün renal kapsül içine sınırlı olup, renal pelvisde dek uzandığı ancak pelvisi invaze etmediği görüldü. Renal ven invazyonu saptanmadı. Tümöral hücreler CK7 ve vimentin ile yaygın, CK19 ile yer yer pozitif. Yüksek moleküler ağırlıklı keratin (34 βE 12) ile az sayıda hücrede soluk boyanma görüldü. CD10 fokal alanlarda az sayıda tümöral hücrede pozitif olarak saptandı. Hasta TNM sınıflama sistemine göre patolojik olarak pT1bN0Mx kabul edildi. Postoperatif 10. günde taburcu edilen hasta ameliyat sonrası 1. ayda solunum sıkıntısı, halsizlik, genel durum bozukluğu nedeniyle Torax BT ile tekrar değerlendirildi. Preoperatif tetkiklerde izlenmeyen, sağ ve sol hemitoraksta şüpheli nodüler yapılar nedeniyle hastaya PET BT çekildi. Her iki akciğerde çok sayıda parankimal nodüler lezyonlar, multiple kemik iliği ve litik kemik metastazları ile uyumlu bulgular saptandı. İmmünoterapi başlanan hasta, postoperatif 3. ayda tümöre bağlı ex oldu.

TARTIŞMA

Tüm böbrek tümörlerinin %1'den azını oluşturduğu bildirilen toplayıcı kanal karsinomlarının (TKK) histopatolojik tanısı oldukça zor olup, tanı tümörün mikroskopik özelliklerinin iyi bilinmesi ve çeşitli immünohistokimyasal incelemelerin yapılmasını gerektirmektedir.

Ortalama görülme yaşı 6. dekattır; erkeklerde ve siyah ırkta daha fazla görülmektedir (4). Eski yıllarda TKK'nin genç erişkin erkekler arasında daha sık görüldüğü öne sürülürken; Wright ve ark. bu durumu TKK'nin tanı kriterleri ile ilgili standardizasyon noksanlığına ve bu tümörlerin yanlışlıkla medüller karsinomali olgular içerisinde sınıflanmasına bağlamaktadırlar. Karakiewicz ve ark. toplayıcı kanal karsinomu ve böbreğin berrak hücreli kanserleri (BHK)'ni karşılaştırdıkları çalışmalarında TKK olan 41 olgudan 31'nin erkek, 10'nun kadın,



Resim 2. İkinci olguda tümörün komşu parankimi infiltre ettiği görülmektedir (H&E x200)

ortalama yaşın 61.4 olduğunu bildirmişlerdir (4). Bir başka çalışmada ise ortalama yaş 58.2; erkek, kadın hasta sayısı sırayla 58 ve 19 saptanmıştır (5). Wright ve ark.'nın serisinde de bu iki büyük çalışmaya paralel olarak 6. dekatta, erkeklerde ve zencilerde daha sık görüldüğü saptanmıştır (Tablo 1) (6). Bizim çalışmamızdaki olguların yaşları 70 ve 45 olup literatürdeki verilerle benzer bulunmuştur. TKK'nin radyolojik ve klinik bulguları BHK'lerden farklı olmayıp hastaların en sık başvuru semptomları hematüri ve yan ağrısıdır. Eritrosit sedimentasyon oranı (ESR), C-reaktif protein (CRP), immünesupresif asidik protein (IAP) ve alfa2-globulin artışı gibi BHK'le ilişkili sistemik sendromlar TKK'de de sıklıkla görülmüştür. Sistemik sendromların yüksek oranı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (7). Bizim olgularımızın her ikisinde de sedimentasyon hızı yüksek olup sadece ilk olguda hasta klinik bulgularla (hematüri-yan ağrısı) başvurmuştur.

Chao ve ark.'nın 6 olguluk çalışmasında hastaların yarısında ailede kanser öyküsü saptanmıştır (2). Dimopoulos ve ark. TKK'nin ailesel kanser sendromuyla ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (8). Bizim olgularımızın ailesinde BHK öyküsü saptanmamakla birlikte ikinci olgunun erkek kardeşinin beyin tümörü nedeniyle ex olduğu kayıt edilmiştir. Yine aynı çalışmadaki başka bir sonuç da TKK'nin sol böbrekte görülme oranının daha fazla olmasıdır ve 6 olgudan 5'inde tümör sol böbrekte saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ilk olguda tümör sağ böbrekte diğer olguda ise sol böbrekte görülmüştür.

TKK tanı anında sıklıkla ileri evrede olup, nodal ve uzak metastazlar mevcuttur. Klasik BHK ile karşılaştırmanın yapıldığı bir çalışmada TKK'lerinin ileri evre sıklığı daha fazla oranda saptanmıştır (9). Karakiewicz ve Tokuda'nın çalışmasında benzer şekilde pT3 daha yüksek oranda iken; Wright ve ark.'nın çalışmasında T3/T4 %33 iken T1a/b oranı %37 saptanmıştır (4-6). Wright ve ark. pT3 ve lenf nodu pozitifliğinin diğer iki büyük serideki oranlardan düşük olmasına rağmen BHK'lere oranla fazla olmasını non-operatif evrelenen %16 olgunun patolojik evrelemenin altında evrelenmiş olabileceğine bağlamışlardır. Oysaki bu oran Tokuda- Karakiewicz ve ark.'larına ait serilerde %1'e sınırlıdır. Bizim çalışmamızdaki olguların evreleme sonucu ise literatür verileriyle uyumlu olabilecek şekilde pT1bN1M0 ve pT1bN0Mx olarak saptanmıştır. TKK'lerin histopatolojik tanısı zor olup, tanı tümörün mikroskopik özelliklerinin iyi bilinmesi ve çeşitli immünohistokimyasal incelemelerin yapılmasını gerektirmektedir (3). Küçük çaplı TKK'leri genellikle santral yerleşimlidir ve medüller

Tablo 1. En Geniş Toplayıcı Kanal Karsinomu Serileri (6)

	% Jonathan ve ark. (n=160)	% Tokuda ve ark. (n=81)	% Karakiewicz ve ark. (n=41)
Erkek cinsiyet	70	72	76
Siyah ırk oranı	23	-	-
T3 ve daha ileri evre	33	57	81
Lenf Nodu Pozitifliği	15	44	49
Uzak Metastaz	28	32	19
Yüksek Fuhrman Grade	70	99	78
Cerrahi Tedavi	84	99	100
Hastalığa Spesifik Sağkalım;			
1yıl	70	69	86
3yıl	58	45	68

piramide lokalize olabilir. Ancak toplayıcı kanalların medüllerden kortekse uzanım göstermeleri nedeniyle, TKK'leri parankimin herhangi bir bölgesinden köken alabilir. Özellikle büyük tümörlerde tümörün köken aldığı yerin saptanması mümkün olmayabilir. Tümörün kesit yüzeyi genellikle gri-beyaz ve sert kıvamlıdır, nekroz alanları içerebilir. Tümörün sınırları belirsizdir. Mikroskopik olarak kompleks tubulopapiller düzenlenim yanı sıra solid alanlar da mevcuttur. Tümör hücreleri daima yüksek nükleer dereceye sahiptir. Belirgin stromal desmoplazi değişmez bir özellik olarak mevcuttur. TKK'lerinde sarkomatoid diferansiyasyon %16-36 oranında bildirilmektedir. Tümör hücreleri immünohistokimyasal olarak düşük moleküler ağırlıklı keratin ve pansitokeratin ile pozitifdir. CK19 ve yüksek moleküler ağırlıklı keratin (34 βE 12) pozitifliği sıktır. Vimentin, CD15 ve EMA ile değişken sonuçlar elde edilirken, CD10 genellikle negatiftir (10). Sunduğumuz ikinci olguda immünohistokimyasal inceleme uygulanmış olup, tümör hücrelerinde CK7 ve vimentin ile yaygın, CK19 ile yer yer pozitiflik görülmüştür. Yüksek moleküler ağırlıklı keratin (34 βE 12) ve CD10 az sayıda hücrede soluk boyanma göstermiştir.

Tümör çap ortalaması ile ilgili veriler incelendiğinde Karakiewicz ve ark.'nın çalışmasında ortalama tümör çapı 7.1 cm'dir. Tokuda'nın çalışmasında ise tümör çapı ortalaması 6 cm olup, değerler bizim olgularımızdaki ortalama çap olan 6,5 cm ile benzerdir (4, 5).

TKK'ler saptandığında genelde uzak metastazlar mevcut olup, bunlar en çok akciğer ve kemikte görülmüştür (5). İkinci olgumuzda tanı anında uzak metastazı olmayan ancak cerrahi sonrası postop 1. ayda yaygın pulmoner ve kemik tutulumu saptanan hasta tanı sonrası önerilen cerrahi tedaviyi 2 ay gecikmeli almıştır. Bu gecikmenin uzak metastazlar açısından anlamlı olduğu düşünülmüştür.

Hastalığın sağkalımı ile yaş, evre cinsiyet gibi faktörler arasında korelasyon kurmak takip süresinin kısalığı nedeniyle zordur. Tokuda ve ark.'nın serisinde ortalama takip süresi 15 aydır (5). Karakiewicz ve ark.'nın çalışmasında ise 2.9 yıl olarak saptanmıştır. Wright ve ark.'nın serisinde ise 19 aydır (4, 6). Tablo 1'de görüldüğü gibi 3 büyük seriden 2'sinde Wright ve Tokuda'nın hastalığa spesifik sağkalım oranları birbirine yakın iken, Karakiewicz ve ark.'nın serisinde daha uzun sağkalım ve takip süreleri görülmüş olup oranlar BHK ile yakındır. Wright ve ark. bu durumunu şöyle açıklamaktadır; Karakiewicz ve ark.'nın serisi 1984-2001 yıllarını kapsarken Tokuda'nın çalışması 2000 sonrasını içermektedir. TKK için kesin tanı kriterleri günümüze kadar açık şekilde tanımlanamamakla birlikte en yakın kriterler Srigley ve Eble tarafında 1998'de ileri sürüldü (10). Bu yüzden Karakiewicz'in serisindeki bazı olgular uygunsuz olarak TKK gibi sınıflanmış olabilir. Benzer şekilde Tokuda ve ark.'larının serisindeki TKK olarak sınıflanmış olgulardan %33'ü bu tanıdan çıkarılmıştır. Bizim olgularımızın takip süreleri ise ilk olgu için 23 ay olup ikinci olgu ise postop 2. ayda hala takip edilmektedir.

TKK'lerinin tedavisinde tek başına kür sağlamayan cerrahi yanı sıra bir çok kemoterapi ve immünoterapi rejimleri denenmekte olup, tüm bu uygulamalar seçilmiş hasta gruplarında sınırlı fayda sağlamaktadır. Toplayıcı kanal karsinomu ve ürotelyal kanserin histolojik ve immünohisto-kimyasal benzerliği nedeniyle bazı gruplar met-hotreksat, vinblastin, adriamisin ve sisplatinle oluşan MVAC kemoterapisini kullanmışlardır. Ancak bu hastalık için standart bir tedavi protokolü değildir. Ameliyat sonrası dönemde verilen interferon-α'nın yararlı olmadığı ve bu tedavinin sağkalıma faydalı olmadığını öne süren çalışmalar da vardır (5, 11). Bir başka çalışmada hastalara gemsitabine ve sisplatin kemoterapisi uygulanmış, hastalar bu teda-

viyi MVAC kemoterapisine göre daha iyi tolere etmiş ve bu tedavinin daha etkili bir tedavi protokolü olduğu ileri sürülmüştür (6). Fransa'da yapılan çok merkezli faz II çalışmalarda (BELLREIN) gemitabine ve sisplatin kemoterapisi uygulanmakta olup henüz sonuçlanmamıştır (1). Tokuda ve ark.'larının serisinde olguların %77'si postoperatif immüno/kemoterapi almıştır. İmmunoterapide İNF-alfa, İNF-gama, İL-2 kullanılmaktadır. Kemoterapide ise karboplatin, gemitabin, sisplatinin değişik kombinasyonları denlenmektedir (5). İlginç olarak başka bir veri ise uzak metastazi olmayan ancak bölgesel lenf nodu pozitifliği bulunan adjuvan tedavi almış hastalarda uzun dönem hastaliksız takip sürelerinin gösterilmiş olmasıdır (11). Sunduğumuz ilk olgu bölgesel lenf nodu metastazi varlığına karşın radikal nefrektomi+lenfadenektomi sonrası 23 ay hastaliksız olarak takip edilmiştir.

SONUÇ

Toplayıcı kanal kanseri agresif ve kötü prognola seyreden, ileri evrede tanı alan, cerrahi tedavinin tek başına yeterli olmadığı nadir görülen böbrek hücreli kanser tipidir. Hastalığın takip süresinin kısalığı ve az sayıdaki yayın nedeniyle immüno/kemoterapinin tedavideki faydası net değildir. Hastalığın klinik ve radyolojik bulguları diğer alt tiplerden farklı olmayıp, erken evrede tanı konulması uzamış sağ kalım için günümüzdeki en etkili parametredir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Turunç T, Bolat F, Eğilmez T, Özkardeş S. Böbreğin Toplayıcı Kanal Kanseri: İki Olgu Sunumu Türk Üroloji Dergisi 2005; 31: 280-3.
2. Chao D, Zisman A, Pantuck AJ, Gitlitz BJ, Freedland SJ, Said JW, et al. Collecting Duct Renal Cell Carcinoma: Clinical Study Of A Rare Tumor. J. Urol 2002; 167: 71-4. [\[CrossRef\]](#)
3. Kennedy SM, Merino MJ, Linehan WM, Roberts JR, Robertson CN, Neumann RD. Collecting duct carcinoma of the kidney. Hum Pathol 1990; 21: 449. [\[CrossRef\]](#)
4. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, de la Taille A, Novara G, Tostain J, et al. Collecting Duct Renal Cell Carcinoma: A Matched Analysis of 41 Cases. Eur. Urol 2007; 52: 1140-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, Nagashima Y, Ozono S, Igarashi T. Japanese Society of Renal Cancer. Collecting Duct (Bellini Duct) Renal Cell Carcinoma: A Nationwide Survey in Japan. J. of Urol. 2006; 176: 40-3. [\[CrossRef\]](#)
6. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of Collecting Duct Histology on Renal Cell Cancer Outcome. J. Urol 2009; 182: 2595-600. [\[CrossRef\]](#)
7. Sene AP, Hunt L, McMahon RF, Carroll RN. Renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy: analysis of survival and prognostic factors. Br J Urol 1992; 70: 125-34. [\[CrossRef\]](#)
8. Dimopoulos MA, Logothetis CJ, Markowitz A, Sella A, Amato R, Ro J. Collecting duct carcinoma of the kidney. Br J Urol 1993; 71: 388-91. [\[CrossRef\]](#)
9. Igarashi T, Murakami S, Isaka S, Okano T, Shimazaki J, Matsuzaki O. Serum immunosuppressive acidic protein as a tumor marker for renal cell carcinoma. Eur Urol 1991; 19: 332-5.
10. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of the kidney. Semin Diagn Pathol 1998; 15: 54-67.
11. Kirkali Z, Celebi I, Akan G, Yörükoğlu K. Bellini duct (collecting duct) carcinoma of the kidney. Urology 1996; 47: 921-3. [\[CrossRef\]](#)