



# Primer böbrek kaynaklı küçük hücreli karsinom: Olgu sunumu

Orhan Tanrıverdi<sup>1</sup>, Mustafa Kadihasanoğlu<sup>1</sup>, Mustafa Aydın<sup>1</sup>, Müveddet Banu Yılmaz<sup>2</sup>, Cengiz Miroğlu<sup>3</sup>

## ÖZET:

### Primer böbrek kaynaklı küçük hücreli karsinom: Olgu sunumu

Renal küçük hücreli karsinom, ultrastrüktürel ve immunohistokimyasal olarak nöroendokrin ve epitelyal neoplazm karakteristikleri gösteren oldukça agresif ve uzak metastaz potansiyeli taşıyan, nadir bir malign tümördür. Küçük hücreli karsinomların yaklaşık %5'i ekstrapulmoner yerleşimlidir ve böbrek yerleşimine de oldukça az rastlanmaktadır. Tedavi olarak, nefrektomi ve sonrasında kemoterapi önerilse de yaşam süreleri oldukça kısadır. Vakamız, 75 yaşında, sağ renal pelvis yerleşimli, primer renal küçük hücreli karsinomu olan bir kadın hastaydı. Hastaya nefrektomi gerçekleştirildi ve patolojik değerlendirme sonrası, yüksek dereceli değişici epitel hücreli karsinom alanları da içeren küçük hücreli karsinom olarak rapor edildi. Kontrollerinde karaciğer metastazı saptanan ve 5 kür kemoterapi (sisplatin, etoposid) uygulanan hasta, tanı konulduktan 20 ay sonra yaşamını kaybetti.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek, küçük hücreli karsinom, nöroendokrin

## ABSTRACT:

### Primary renal small cell carcinoma: case report

Renal small cell carcinoma is a highly aggressive malignant tumor that has the potential of distant metastasis and it shows neuroendocrine and epithelial neoplasm features which are ultrastructural and immunohistochemical. Approximately 5% of small cell carcinomas are localized in extrapulmonary and renal localization is rarely seen. Although nephrectomy and chemotherapy are recommended for treatment, life expectancies are quite short. A 75-year-old woman, who had a primary small cell carcinoma of the right renal pelvis, was the subject of our case. Nephrectomy was performed on the patient and small cell carcinoma-containing areas of high grade transitional epithelium cell- was reported after pathological evaluation. The patient, who had liver metastasis and thus received 5 cures of chemotherapy (cisplatin, etoposide), died 20 months after the diagnosis.

**Key words:** Kidney, small cell carcinoma, neuroendocrin

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(2):60-64

<sup>1</sup>Uzm. Dr., <sup>2</sup>Doç. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

<sup>2</sup>Uzm. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Dr. Orhan Tanrıverdi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5171

E-posta / E-mail: tanriverdi@superonline.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
5 Nisan 2011 / April 5, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
20 Nisan 2011 / April 20, 2011

## GİRİŞ

Nöroendokrin hücre, nörotansmitter, nöromodülatör ve nöropeptid hormonları, akson ve sinaps yokluğunda eksternal uyarılara karşı eksositoz yaparak sekretuar granülleri salgılayan hücelere denir. Vücutta bilinen 35 tane nöroendokrin hücre çeşidi bulunur. Nöroendokrin tümörlerin çoğu gastrointestinal sistemde olduğu için en sık görüldüğü yerdir ve çoğu karaciğer metastazı ile karşımıza çıkmaktadır. Bunların dışında olan hastalıklara örnek olarak ise; derideki Merkel hücreli tümör, bir beyin tümörü olan medullablastom, yine sık görülen troid medüller kanserleri, feokromositoma ve küçük hücreli karsinom (KHK) sayılabilir. KHK, trakeabronşial ağacın primer tümörlerinin %10-%20'sini oluşturan yüksek dereceli epitelyal bir tümördür. Ekstrapulmoner

organlarda çok nadir görülen bu tümöre; özafagus, larinks, nazal kavite, gastrointestinal sistem, uterin serviks, parotis bezi, endometrium, safra kesesi, deri, pankreas, prostat ve mesanede rastlanmaktadır (1,2). Genitoüriner sistemde daha çok prostat ve mesanede izlenen KHK, böbrekte ise oldukça az sıklıkta görülmektedir. Böbrek epitelyal tümörlerinin %1'den azını oluşturan ve oldukça agresif seyreden renal KHK ile ilgili literatürde sadece 42 vaka bildirilmiştir (3). Ortalama yaşam süresi 15 ay olan bu tümörün yetersiz vaka sayısı sebebi ile standart bir tedavi protokolü yoktur (4). Tıpkı pulmoner KHK gibi kemoterapinin (KT) ekstrapulmoner KHK'de de yaşam süresi üzerine olumlu etkileri olabileceği bildirilmektedir. Bu yazıda, karaciğere metastaz yapmış, renal pelvis kaynaklı primer renal KHK'ü olan 75 yaşında bir kadın hasta sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

75 yaşında kadın hasta, bir kaç gündür olan sağ yan ağrısı ve makroskopik hematüri şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın herhangi bir irritatif semptomu, önemli bir fizik muayene bulgusu ve medikal tedavi öyküsü bulunmamaktaydı.

Abdominal ultrasonografi yapılan hastada 2,3 cm boyutunda sol böbrek alt pol taşı saptandı ve sağ böbrek normal olarak değerlendirildi. Hematürinin nefrolitiazise bağlı olduğu düşünüldü. 5 ay sonra hastanın ultrasonografisi tekrarlandı ve sağ hidronefroz saptandı fakat herhangi bir kitle lezyon izlenmedi. Sonrasında çekilen intravenöz pyelografide herhangi bir taş izlenmezken sağ toplayıcı sistemin dilate olduğu görüldü. Hastaya hematüri ve hidronefrozu açıklamak için sağ üreteroskopi ve sistoskopi yapıldı. Sağ üreter ve mesanede makroskopik olarak herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Üreter ve mesaneden alınan sitolojilerin patolojik değerlendirilmesinde de malign hücre izlenmedi.

Üreteroskopi ve sistoskopiden 3 ay sonra hasta idrar sitolojisi ile kontrol edildi ve sitoloji sonucunda atipik ürotelyal hücrelere rastlandı. Sonrasında yapılan ultrasonografide sağ böbrek pelvisinde 44 x 50 x 50 mm kitle lezyon, karaciğerde kistik dejenerasyon

alanları içeren 60 x 55 x 41 mm solid kitle ve paraaortakaval bölgede 27 x 22 mm lenf nodu saptandı.

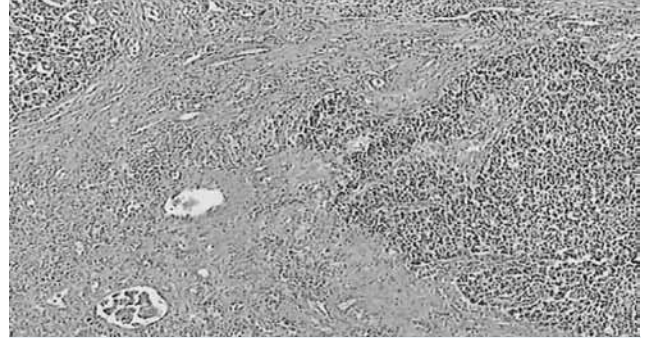
Hastanın çekilen torakal ve abdominal bilgisayarlı tomografisinde (BT), akciğerde herhangi bir patoloji gözlenmezken karaciğerde hidatik kist olabilecek 6 cm kistik lezyon, sağ böbrek renal pelviste 6 cm solid lezyon ve paraaortik 25 mm lenf nodu izlendi (Şekil 1).

Hastaya bu bulgular sonucu sağ nefrektomi yapıldı. Karaciğerdeki lezyonun ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında radyodiagnostik ve klinik konsültasyonlarında kist hidatik olduğuna karar verildi ve 40 mg/kg albendazol ile medikal tedavi sonrası cerrahi tedavi açısından değerlendirilmesi uygun görüldü. Tümör makroskopik olarak nekrotik ve frajil görümlü, 6 x 5 x 3,5 cm boyutlarında, renal pelvisten kaynaklanmış ve renal pelvisi doldurmuş, fakat kapsüle uzanmamıştı.

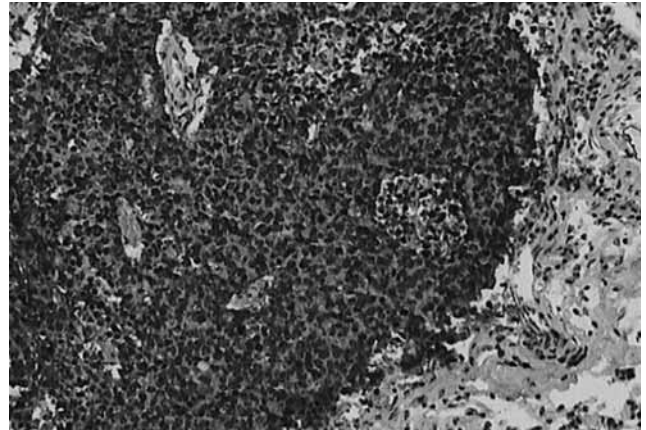
Rezeksiyondan sonra tümörden hazırlanan kesitler, hematoksilen-eozinle boyanarak mikroskopik olarak değerlendirildi (Şekil 2). Tümör, renal parankimi



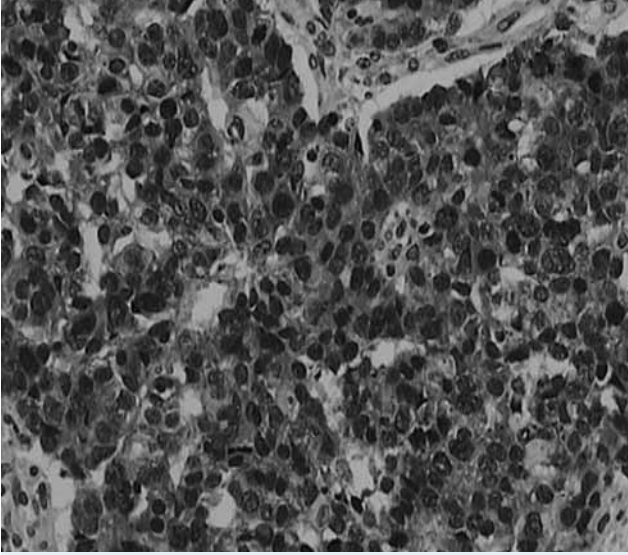
Şekil 1: Sağ renal pelvisteki 6 cm lezyonun BT görünüşü.



Şekil 2: Renal parankimi invaze etmiş tümör, H&E, x40



Şekil 3a: Sinaptofizin ile pozitif immunohistokimyasal boyanma, x100.



**Şekil 3b:** Kromogranin ile pozitif immunohistokimyasal boyanma, x200.

mi infiltrate etmiş fakat renal kapsül ve damar invazyonu yapmayan atipik epitelyal hücrelerden oluşmaktaydı. Bu atipik epitelyal hücreler yoğun nekroz alanları içerisinde solid adalar oluşturmakta ve yuvalanmalar tarzında yayılım göstermekteydi. Tümör hücreleri çoğu alanda, uniform görünümde, nispeten küçük hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşmakta olup arada atipik mitotik figürler içermekteydi.

Immunohistokimyasal olarak tümör hücreleri, endokrin belirteçlerden sinaptofizin (Şekil 3a), nöron spesifik enolaz (NSE) ve kromogranin (Şekil 3b) ile pozitif boyandı. Tümöre fokal olarak yüksek dereceli değişici epitel hücreli karsinom alanları da eşlik etmekteydi. Bu veriler eşliğinde tümör, yüksek dereceli değişici epitel hücreli karsinom alanları da içeren küçük hücreli karsinom şeklinde raporlandı.

Hastanın 3 ay sonra yapılan idrar sitolojisinde malign hücre izlenmezken 6 ay sonra yapılan abdominal BT’de karaciğerdeki lezyonun 19 x 17 x 12 cm olacak şekilde büyüdüğü ve malign özellik gösterdiği görüldü. Lezyondan ince iğne aspirasyonu biyopsisi alındı ve patoloji sonucu KHK metastazı olarak yorumlandı. Bu bulgu sonucunda hastaya kemoterapi planlandı ve 5 kür sisplatin, etoposid verildi. Hasta cerrahiden 20 ay sonra yaşamını yitirdi.

## TARTIŞMA

KHK, daha çok trakeabronşial ağaçtan kaynaklanırsa da %5 oranında ekstrapulmoner organlarda da yerleşebilir (1,2,5). Non-pulmoner saptanan KHK tanısı immünohistokimyasal boyamaların kullanımı ile artış göstermiştir (3,5,6).

Genitoüriner kaynaklı KHK, prostat ve mesanede daha sık izlenirken, üreter ve böbrek yerleşimi ise oldukça nadirdir (3). İlk genitoüriner sistem kaynaklı KHK, Capella tarafından 1984’de tanımlanmıştır (7). Literatürde şimdiye kadar 42 böbrek kaynaklı KHK yayınlanmıştır (8). Majhail ve arkadaşları böbreğin primer KHK vakalarından oluşan derlemelerinde 22 vaka bildirmişlerdir (9). Bu vakaların yarısından fazlası, hastamızda olduğu gibi değişici epitel hücreli karsinom ile ilişkili bulunmuştur. Akkaya ve arkadaşlarının serisinde ise böbrek kaynaklı pür KHK’u olan 10 hasta bildirilmiştir (4). Aynı çalışmada böbrek kaynaklı KHK için ortalama yaş 59 (37-83) saptanmış ve her 2 cinste de benzer oranlarda izlenmiştir. Diğer bir çalışmada ise ortalama tanı alma yaşı 62 ve erkek kadın oranı 1:3.4 bulunmuştur (9).

KHK’u diğer küçük hücre özelliği gösteren tümörlerden (nöroblastoma, Ewing sarkomu, embriyonal rabdomyosarkom, lenfoma) ayırt etmek oldukça önemlidir. Ayrıca primer akciğer kanserinin böbrek metastazı olmadığı da ortaya konmalıdır. Metastatik KHK ayırıcı tanısı için gerekli immunohistokimyasal belirteçler istenmeli ve tüm vücut BT incelemesi yapılmalıdır. KHK, kromogranin, NSE ve sinaptofizin ile pozitif boyansa da diğer adenokarsinomlarda da bu pozitiflik izlenebilmektedir (10).

KHK’un nereden kaynaklandığı kesin olarak bilinmesi de nöroendokrin kökenli olduğu düşünülmektedir. Pulmoner ve ekstrapulmoner KHK, pür ve kombine formlarla prezente olabilir. Üriner trakt kaynaklı KHK, sıklıkla değişici epitel hücreli karsinomla ilişkilidir. Ayrıca koinsidental olarak adenokarsinom, yassı epitel hücreli karsinom ve atipik karsinoid tümörler de izlenebilmektedir (11).

Böbrek kaynaklı KHK’un klinik belirtileri renal hücreli karsinomla aynıdır. En sık görülen klinik belirtiler abdominal ağrı (%70), makroskopik hematüri (%45), ele gelen kitle (%15) ve kilo kaybıdır (%10). Ayrıca antidiüretik hormon, atrial natriüretik peptid

ve kortikotropin gibi ektopik hormon salınımına bağlı belirtiler de izlenebilir (11). Vakamızda ise herhangi bir anormal endokrin bulguya ve endokrin kaynaklı bir semptomla rastlanmamıştır. Semptomlar gelişene kadar kısa bir zaman dilimi geçse de (ortalama 3 ay) hastalar büyük kitlelerle (ortalama 11 cm) prezente olmakta ve bu hastalarda tanı anında sıklıkla bölgesel yayılım ve uzak metastaz saptanmaktadır (9,12). Daha önceki yayınlarda ortalama tümör boyutu 9.3 cm (2.5-23 cm) olarak hesaplanmış ve bu tümörler sıklıkla lokal agresif, vasküler, retroperitoneal ve lenf nodu metastazı olan tümörler olarak tanımlanmıştır. Hastamızda ise tümör boyutu 6 cm olarak ölçülmüş ve patolojik olarak herhangi bir vasküler, nöral ve yumuşak doku invazyonu izlenmemiştir. Bunun yanında para-aortakaval lenf nodu metastazı ve sonradan anlaşılan karaciğer metastazı saptanmıştır. Tümör boyutu literatürde bildirilenlerden daha küçük olsa da vakamız da kötü prognozlu seyretmiştir.

Hem pulmoner hem de ekstrapulmoner KHK ölümcül bir neoplazmdır ve yaşam beklentisi aylarla sınırlıdır. Tümör evresi, genellikle yaşam beklentisi ile korelasyon göstermez. Daha önce bildirilen vakaların %60'ında ilk değerlendirmede uzak metastaz yokken, daha sonra metastatik hastalık geliştiği görülmüştür.

Az sayıda vaka olması sebebi ile böbreğin KHK'un tedavisi net olarak tanımlanmamıştır. Agresif karakterde bir tümör olması ve erken dönemde yaygın metastazlar gelişmesi sebebi ile ortalama yaşam süresi 15 ay (0,3-96 ay) civarındadır (5,9,12). Ölümünün büyük çoğunluğu pulmoner yetmezlik ve uzak metastazlar sebebi ile olmaktadır. Cerrahi ve sistemik KT

tedavide ana yaklaşımdır. KT rejimi akciğer KHK'unda olduğu gibidir. Majhail ve arkadaşları, platin bazlı KT ile 20 ay, KT almayanlarda ise ortalama 8 ay yaşam süresi bildirmişler ve yaşam süresinin KT alan grupta anlamlı olarak arttığını belirtmişlerdir (9). Aynı çalışmada, cerrahi ve KT yapılan grup ile yalnız KT yapılan grup arasında ortalama yaşam süreleri açısından anlamlı fark olmasa da KHK'un patolojik sonuçlar olmadan böbreğin diğer neoplazmları ile ayırımı güç olduğu için cerrahi yapılması önerilmektedir.

Böbreğin en sık görülen malign tümörü olan renal hücreli karsinomda, metastazektominin sağkalıma olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Mayo Klinik, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) ve Martin Luther Üniversite'sinin bulgularına göre metastazektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %30-50 olarak belirtilmiştir (13). Benzer şekilde, tek dalak metastazı olan renal KHK'lu bir vakada da nefrektomi ve splenektomi sonrası uygulanan KT ile hastanın cerrahi sonrası 10. ayda hayatını kansersiz olarak sürdürdüğü bildirilmiştir (14). Vakamızda ise, kitlenin radyolojik olarak metastaz olduğu saptansaydı, karaciğerdeki 4.5 cm'lik tek kitleye metastazektomi yapılması şüphesiz hastalığız sağkalım açısından avantaj sağlayabilirdi.

Hastamıza, cerrahi ve sisplatin ve etoposidden oluşan 5 kür KT uygulandı. Metastatik hastalığın kötü prognozu işaret ettiği bilirse de hastamız cerrahiden sonra 20 ay daha yaşamını sürdürdü. Bu sonuç göz önünde tutularak tümörün komplet rezeksiyonu sonrası yüksek oranda okült metastaz olabileceği de düşünülerek cerrahi sonrası KT uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Rong R, Jin W, Zhang J, et al: Tumor suppressor RASSF1A is a microtubule-binding protein that stabilizes microtubules and induces G/M arrest. *Oncogene* 2004; 23(50): 8216-30.
2. Tetu B, Ro JY, Ayala A, et al: Small cell carcinoma of the kidney. clinicopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1987; 60(8): 1809-14.
3. Remick SC, Ruckdeschel JC: Extrapulmonary and pulmonary small cell carcinoma: tumor biology, therapy, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20(2): 89-99.
4. Akkaya BK, Usta M, Ozel E et al: Primary small cell carcinoma of the kidney. *Urol Oncol* 2003; 21(1): 11-3.
5. Gonzalez-Lois C, Madero S, Redondo P et al: Small cell carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(6): 796-8.
6. Yu DS, Chang SY, Wang J et al: Small cell carcinoma of the urinary tract. *Br J Urol* 1990; 66(6): 590-5.
7. Capella C, Eusebi V, Rosai J: Primary oat cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 1984; 8(11): 855-61.
8. La Rosa S, Bernasconi B, Micello D, Finzi G, Capella C. Primary Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Kidney: Morphological, Immunohistochemical, Ultrastructural, and Cytogenetic Study of a Case and Review of the Literature. *Endocr Pathol* 2009; 20(1): 24-34.
9. Majhail NS, Elson P, Bukowski RM: Therapy and outcome of small cell carcinoma of the kidney: report of two cases and a systematic review of the literature. *Cancer* 2003; 15 (97): 1436-41.

## Primer böbrek kaynaklı küçük hücreli karsinom: Olgu sunumu

10. Abenzoa P, Manivel C, Sibley RK: Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation of the urinary bladder. Clinopathologic, immunohistochemical and ultrastructural study. Arch Path Lab Med 1986; 110(11): 1062-6.
11. Essendorf H, Manivel JC, Benedetto P et al: Small cell carcinoma of the renal pelvis: A clinicopathological, morphological and immunohistochemical study of two cases. J Urol 1990; 144(2): 344-7.
12. Xu G, Chen J and Zhang Z. Primary Small Cell Carcinoma of the Kidney with Tumour Thrombus Extension into the Inferior Vena Cava and Pulmonary Artery: a Case Report and Review of the Literature. The Journal of International Medical Research 2009; 37(2): 587-93.
13. Rasco DW, Ashikis V, Marshall F. Integrating metastasectomy in the management of advanced urologic malignancies. J Urol. 2006; 176(5): 1921-6.
14. Hattori Y, Hara Y, Matsuura K, Hasegawa A. A case of small cell carcinoma of kidney; solitary splenic metastasis. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2005; 96(5): 572-5.