Bellini Kanal Karsinomu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Bellini Duct Carcinoma: Case Report and Review of the Literature

Dr. Gökçe Dünder, Dr. Esat Korğalı

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Öz

Bellini kanal karsinomu böbreğin son derece kötü prognozlu agresif bir tümördür. Çoğu hastada metastaz gelişir. Erken tanı çok önemlidir ve hastanın yaşam süresini artırabilir. Kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi de dahil olmak üzere çeşitli tedavi protokolleri denenmiştir. Bununla birlikte, bu tedaviler yüz güldüren cevap oluşturmamaktadır. Seksen yaşındaki kadın hastanın sol böbrek üst pol orjinli 96x91x118 mm boyutlarında kistik kitlesine uyguladığımız sol radikal nefrektomi olgumuzu sunmayı amaçladık. Patolojisi "toplayıcı kanal karsinomu" gelen hastanın lenf nodunda metastazı mevcuttu. Postoperatif 10. gün hemifasiyal paralizi ile acil servise başvurulduğunda çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral serebellar hemisferlerde, beyin sapında, serebral hemisferde metastatik lezyonlar izlendi. Bellini kanal karsinomu böbrek tümörleri arasında nadir görülen ve agresif bir tümör türüdür ve düşük sağkalım oranına sahiptir. Tanı anında çoğunlukla lokal ileri yada metastatik olan bu tümör için halen küratif bir tedavi seçeneği günümüz literatüründe yer almamaktadır.

Ahtar Kelimeler: Bellini, toplayıcı kanal karsinomu, böbrek tümörü

Summary

Bellini duct carcinoma is highly aggressive tumor with poor prognosis. Metastases develop in most patients. Early diagnosis is very important and might increase the patient's life span. Various treatment protocols including radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy have been adopted. However, these treatments do not create satisfactory results. We aimed to present an 80-year-old female patient who underwent left radical nephrectomy due to the presence of a cystic mass with the dimensions of 96x91x118 mm that was located in the upper pole of the left kidney. Pathology resulted as "collecting duct carcinoma" with lymph node metastasis. Metastatic lesions were observed in bilateral cerebellar hemispheres, cerebral hemispheres and brain stem of the patient on the magnetic resonance images that were obtained when the patient was admitted to the emergency service at the postoperative 10th day with hemifacial paralysis. Bellini duct carcinoma is a rare and aggressive type of kidney tumor with a low survival rate. A curative treatment option is still not available in the contemporary literature for this tumor which is mostly locally advanced or metastatic at the time of diagnosis.

Keywords: Bellini, collecting duct carcinoma, renal tumor

Giriş

Bellini kanal karsinomu (BKK) böbreğin son derece kötü prognozlu agresif bir tümördür. Bu durum, renal medulla içinde yer alan bellini toplayıcı kanallarının distalinden kaynaklanan renal hücreli karsinomun (RHK) nadir görülen bir çeşididir ve tüm renal kitlelerin %2'den azını oluşturur (1,2,3,4,5,6,7). İlk olarak 1976 yılında Mancilla-Jimenez ve ark. (8) 34 papiller tip RHK'li olgunun 3'ünde bitişik toplama kanallarının epitelleri arasında atipik hiperplastik değişiklikleri gösterdiler. Fleming ve Lewi (9) ise 6 BKK olgusu tarifleyerek bunları RHK'nin alt tipi olarak tanımak için özgün patolojik tanı kriterlerini sundular. BKK 2013 yılında ISUP'nin Vancouver sınıflandırmasında böbrek hücreli kanserler arasında yer almaktadır (10).

Tüm böbrek kanserleri içerisinde BKK en kötü prognoza sahip olanıdır. Çoğu hastada metastaz gelişir. Erken tanı çok önemlidir ve hastanın yaşam süresini artırabilir. Organa sınırlı küçük tümörü olan hastalarda cerrahi tedavi yapılırsa uzun sağkalım oranları verir (11). Olguların çoğu tanı anında metastatiktir.

Kemoterapi, radyoterapi ve immünoterapi de dahil olmak üzere çeşitli tedavi protokolleri kabul edilmiştir. Ancak, bu tedavi seçenekleri BKK tanılı hastalarda yüz güldüren tedavi yanıtı oluşturmamaktadır.

Karın ağrısı şikayeti nedeni ile başvurduğu başka bir hastanenin dahiliye polikliniğinde yapılan tetkikler sırasında sol renal kitlesi tespit edilen 80 yaşındaki kadın hastaya uyguladığımız sol radikal nefrektomi olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Seksen yaşında kadın hastaya karın ağrısı şikayeti nedeni ile başvurduğu dahiliye polikliniğinde istenen ultrasonografisinde, sol böbrek üst polde yaklaşık 10 cm boyutlu kistik kitle tespit edilmişti. Bunun üzerine yapılan bilgisayarlı tomografisinde (BT) sol böbrek üst pol orjinli 96x91x118 mm (Resim1) boyutlarında kistik kitlesi ve renal hilus ile paraaortik alanda lenf nodları saptanmıştı. Bu tetkikler ile kliniğimize başvuran hastaya sol radikal nefrektomi operasyonu planlandı. Sol semiflank

pozisyonunda sol subkostal insizyon ile gerçekleştirilen cerrahi 110 dakika sürdü. İntraoperatif renal arter ve ven askılandığında aralarındaki mesafenin fazla olduğu görüldü (Resim 2). Böbrek çıkartıldıktan sonra hiler bölgede arter ve ven arasında yer alan ve lenf nodu olduğu düşünülen kitle de diseke edilerek çıkartıldı. 80 mL kanama ile sonlanan cerrahi sonrası loja yerleştirilen dren postoperatif 2. gün çekildi. İntraoperatif ve postoperatif transfüzyon ihtiyacı olmayan ve vitalleri normal olan hasta postoperatif 3. gün taburcu edildi.

Tümör makroskopik olarak (Resim 3) böbrek alt polde yerleşmiş, 11x10x6 cm boyutunda, gri beyaz renkli, düzensiz sınırlı idi. Mikroskopik olarak (Resim 4) böbrek parankim komşuluğunda, daha çok medullada lokalize, çoğu nekrotik görünümde malign tümörden oluşmakta idi. Nekrotik olmayan alanlarda desmoplastik stroma içerisinde iri nükleuslu, belirgin nükleollü ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu duktus ve tübül yapıları görüldü. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda tümöral hücreler CK7, CK19, CD15, EMA ve Vimentin ile pozitif, RHK, mCEA ve CD10 ile negatif boyandı. Tek bir mikroskopik alanda az miktarda berrak hücreli RHK odağı mevcuttu. Lenf nodunda BKK metastazı mevcuttu. Postoperatif 10. gün hemifasiyal paralizi ile acil servise başvurulduğunda çekilen manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral serebellar hemisferlerde, beyin sapında, serebral hemisferde yaygın olmak üzere büyüğü sağ paryetal lobda 49x30 mm

Resim 1. Sol böbrek üst pol orijinli 96x91x118 mm boyutlarında kistik kitle

Resim 2. Operasyon anında renal arter ve venin görüntüsü

boyutlarında, subkortikal-derin beyaz cevher yerleşimli flair hiperintens lezyonlar izlendi. Bu lezyonlar metastaz lehine değerlendirildi. T2bN2M1 sonucu ile hasta onkoloji kliniğimize refere edildi. Postoperatif 1. ayda 10x3 Gy, toplamda 30 Gy total kraniyal radyoterapi yapıldı. Radyoterapi sonrası nörolojik semptomlarında kısmi düzelme oldu. Postoperatif 5. ayda düşmeye ikincil gelişen femür intertorakanterik kırık nedeniyle ortopedi kliniğine yatırılıp yapılan hastaya parsiyel kalça protezi operasyonu yapıldı.

Tartışma

Bu konu hakkında son yıllarda yayınlanan birkaç çalışma dışında, sadece izole olgular bildirilmiştir (1,2,3,4,5,6,7). BKK epidemiyolojisi ile ilgili Amerika kaynaklı SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) veritabanında BKK'nin Afro-Amerikan (%23) ve erkeklerde (%70) daha sık olduğu görülmektedir. Ortalama hasta yaşı tanı anında 63 olarak yer almaktadır. Bu veritabanına göre BKK tanı anında sıklıkla lokal ileri evrededir (%33) veya metastatiktir (%28). Berrak hücreli karsinom ile karşılaştırıldığında hastalığa özgü sağkalımı çok daha kısadır ve 1 ile 3 yıllık sağkalım sırasıyla %70'le %58'dir (1). Avrupa (3) ve Japon (5) çalışmaları da BKK'nin ileri evrede tanı aldığını ve kötü prognoza sahip olduğunu sunmaktadır. BKK'nin sık görülen klinik belirtileri; ağrısız gros hematüri, lomber ve/veya karın ağrısı, bel ve karında kitle ile yorgunluk, ateş ve kilo kaybıdır.

Ayrıca, başvuru anında çoğu BKK hastaları lokorejyonel veya sistemik hastalık sergiler. En sık metastaz bölgesel lenf düğümleri, akciğer ve kemiklere olur (5).

Bizim olgumuz ortalama tanı yaşı SEER verilerine göre 63 iken, 80 yaşında ve cinsiyeti açısından farklılık göstermektedir.

Resim 3. Makroskopik patoloji görüntüsünde böbrek alt polde yerleşmiş, 11x10x6 cm boyutunda, gri beyaz renkli, düzensiz sınırlı kitle

May ve ark. (4) BKK'ye özgü mortalite için prognostik parametreler bildirdiler. BKK'li 95 hasta üzerinde klinik ve patolojik verileri analiz ettiler. Şu faktörler bağımsız olarak hastalığa özgü mortaliteyi tahmin etmekte kullanıldı: Amerikan Anestezi Derneği (ASA) skoru 3-4, 7 cm'den büyük tümör boyutu, evre M1, Fuhrman derecesi 3-4 ve lenfovasküler invazyon.

Risk skorlaması 0'dan 7'ye puanlar verilmesinin ardından çok değişkenli regresyon modeli sonuçları kullanılarak oluşturuldu. Bu parametrelere dayanarak, hastalar düşük (0-2 puan), orta (3 puan) ve yüksek riskli (4-7 puan) gruplara ayrıldı. Bu gruplara göre hastalığa özgü sağkalım oranları sırasıyla %96, %62 ve %8 idi ($p<0,001$) (4).

Görüntüleme incelemeleri (ultrason, BT veya MRG) BKK teşhisinin ana yollarındandır.

Soliter tümör, medüller konum, zayıf ve heterojen çoğalma, böbrek sinüs tutulumu, infiltratif büyüme, korunmuş böbrek konturları, kalsifikasyonlar ve kistik komponent BKK olgularında en sık olan BT bulgularıdır. BT bulguları BKK'ye özgü değildir ve BKK'yı, renal medüller karsinom, sarkomatoid RHK ve renal pelvis karsinomu olarak diğer RHK alt tiplerinden kolayca ayırt edilmesine izin vermez (12,13). Bu nedenle tanı ayrıntılı patolojik incelemeyi gerektirir. Ayrıca MR sonuçları da BKK'ye özgü değildir. Zhu ve ark. (13) MRC'deki kistik yapıların tümör lehine değerlendirilmesinin zayıf olduğunu, T1 sekansında izo intens, T2 sekansında ise izo veya hipointens olduğunu gösterdiler.

Çoğu BKK hastaları cerrahi (nefrektomi, nefron koruyucu cerrahi) ile tanı almıştır. Sadece birkaç durumda tanısal renal kitle biyopsileri yapılmıştır (1,5,6). Perkütan böbrek kitlesi biyopsisi histoloji elde etmek ve metastatik hastalıkta tedavinin en uygun formu seçmek için bir seçenektir. BKK tedavisinde sitoredüktif nefrektominin rolü hakkındaki klinik veriler azdır.

2003 yılında Mejean ve ark. (14), radyolojik bulgular BKK'yi düşündürüyorsa ilk olarak renal kitle biyopsisi yapılmalıdır sonucuna vardılar; çünkü serilerinde 10 hastanın 3'ü perioperatif

Resim 4. Kitlenin mikroskopik patoloji görüntüsünde desmoplastik stroma içerisinde iri nükleuslu, belirgin nükleollü ve eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu duktus ve tübül yapıları

dönemde kaybedildi (14). Tersine, Abern ve ark. (2) 2012 yılında SEER veritabanından 227 BKK olgusunu inceledikleri çalışmalarında; sitoredüktif cerrahi için seçilen hastalarda daha fazla sağkalım olduğunu ortaya koymuştur.

İmmünoterapi, agresif kemoterapi ile hedefe yönelik tedavi hastalığı kontrol altına alma girişimlerinde çok sınırlı bir başarıya ulaşmıştır. BKK mezonefrik orijinli olduğundan ürotelyal kanserler için olan kemoterapi rejimleri genellikle kullanılmaktadır (6). Bu konuda en büyük prospektif çalışma Gemsitabin ve Siplatin (GS) rejimi ile tedavi edilen 23 olgudan oluşmaktadır. Oudard ve ark. (6) metastatik BKK olgularında %26 objektif yanıt oranı elde ederek GS rejiminin etkinliğini göstermişlerdir. Başka yararlı ajan eksikliği göz önüne alındığında, GS rejimi metastatik BKK olgularında standart olarak sistemik tedavinin birinci basamağına düşünülmelidir (15). Barrascout ve ark. (16) GS, ve bevacizumab ile tedavi edilen bir olguda akciğer metastazlarında tam remisyon ve uzun süreli sağkalım göstermişlerdir. Tokuda ve ark. (5) immünoterapi [interferon İNF)- α , interferon- γ , interleokün (IL)-2] ile tedavi edilen 34 hasta üzerinde çalıştılar ve hiçbir yanıt bulunamadılar. Benzer şekilde Motzer ve ark. (7) 15 BKK hastasında immünoterapi ile tedavide hiçbir yanıt bulunamadılar. Procopio ve ark. (17) hedef tedavilerin uygulandığı 13 BKK olgusunu değerlendirdi ve 3 hastada hastalığın stabilize seyrettiği dönemleri gözlediler. Miyake ve ark. (18) ile Chua ve ark. (19) sundukları olgularda sunitinib tedavisi sonrası metastatik BKK'de kısmi yanıt elde ettiler. Ansari ve ark. (20) metastatik BKK hastasında sorafenibin minimal yan etkileri ile birlikte bir yanıt oluşturduğunu bildirdi. Bir başka derlemede ise immünoterapinin metastatik BKK tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (15).

Ülkemizden de sınırlı sayıda da olsa BKK olguları bildirilmiştir. Turunç ve ark.'nın (21) 2 olguyu sunmuşlardır. İlk olguda palpabl sol böbrek kitlesi olan 55 yaşında erkek hastanın tomografik incelemesinde 8,5 cm çapa ulaşan renal kitle ayrıca sol paraaortik alanda lenf nodları görülmüştür. Radikal nefrektomi esnasında kitlenin çevre dokulara ileri derecede yapışık olduğu hiler bölgede ve paraaortik alanlarda konglomere lenf nodları gözlenmiştir. Renal vende de tümör invazyonu izlenmiştir. Patolojik inceleme sonucunda BKK tanısı alan hastanın çıkartılan lenf nodlarında da karsinom metastazı saptanmıştır. Postoperatif erken dönemde hastaya lenf pozitifliği nedeniyle interferon tedavisi ve paraaortik alana radyoterapi başlanmış bu tedaviye rağmen hastalığın ilerlemesi nedeniyle bu tedaviye IL-2 ve 5-fluorourasil eklenmiş, tedaviye cevap alınamayan hasta 10. ayda kaybedilmiştir. Diğer olguları ise aşırı kilo kaybı ve sol böğür ağrısı şikayetleri nedeniyle yapılan tetkiklerinde sol böbrekte 7x5 cm boyutlu sol böbrek kitlesi saptanmış olan erkek hastadır. Bu hastada da radikal cerrahi planlanmış ancak ileri derecede çevre dokuya fikse olması nedeniyle kitle çıkartılamamış sadece doku örneklemesi yapılmıştır. Örneklenen dokunun patolojik incelemesi sonucunda BKK tanısı alan hasta 1. ayda kaybedilmiştir. Ceylan ve ark. (22) 52 yaşında kadın hastada sol böğür ağrısı ve palpable kitle nedeniyle yapılan tetkiklerinde sol böbrekte kitle ve renal hilusta konglomere lenf nodları olan hastaya yapılan radikal nefrektomi ve lenfadenektomi sonrasında böbrekte BKK, lenf nodlarında ise karsinom metastazı saptamışlardır. Hastanın postop erken dönemde karaciğerinde metastatik kitle tespit edilmiştir. Hastaya İNF tedavisi başlanmış ancak tedavi sırasında postoperatif 5. ayda sepsis nedeni ile kaybedilmiştir. Bizim

hastamız benzer semptomlarla başvurmasına rağmen diğer hastalardan ileri yaşı nedeniyle ayrılmaktadır. Bizim hastamızda da tanı anında lenf nodu metastazı mevcuttu. Hastanın ileri yaşı ve performans durumunun kötü olması (ECOG 3) nedeni ile kemoterapi ve immünoterapi verilemedi. Postoperatif dönemde saptanan beyin metastazına palyatif radyoterapi uygulandı. Hastamız postoperatif 5. ayında total kalça protezi uygulanan hasta halen takibimizdedir.

Sonuç

BKK böbrek tümörleri arasında nadir görülen ve agresif bir tümör türüdür ve düşük sağkalım oranına sahiptir. Tanı anında çoğunlukla lokal ileri yada metastatik olan bu tümör için halen küratif bir tedavi seçeneği günümüz literatüründe yer almamaktadır.

Patoloji yorumunu yapan ve görüntüleri sağlayan Dr. Esin Yıldız ve Dr. Neşe Yeldir'e teşekkürlerimizi sunarız.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Esat Korğalı, Gökçe Dündar, Konsept: Esat Korğalı, Dizayn: Esat Korğalı, Gökçe Dündar, Veri Toplama veya İşleme: Gökçe Dündar, Esat Korğalı, Analiz veya Yorumlama: Esat Korğalı, Literatür Arama: Gökçe Dündar, Yazan: Gökçe Dündar, Esat Korğalı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol* 2009;182:2595-2599.
2. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ, Coogan CL. Characteristics and outcomes of tumors arising from the distal nephron. *Urology* 2012;80:140-146.
3. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* 2007;52:1140-1145.
4. May M, Ficarra V, Shariat SF, et al. Impact of clinical and histopathological parameters on disease specific survival in patients with collecting duct renal cell carcinoma: development of a disease specific risk model. *J Urol* 2013;90:458-463.
5. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol* 2006;176:40-43.

6. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol* 2007;177:1698-1702.
7. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T, et al. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology. *J Clin Oncol* 2002;20:2376-2381.
8. Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer* 1976;38:2469-2480.
9. Fleming S, Lewi HJ. Collecting duct carcinoma of the kidney. *Histopathology* 1986;10:1131-1141.
10. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1469-1489.
11. Gupta R, Billis A, Shah RB, et al. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini and renal medullary carcinoma: clinicopathologic analysis of 52 cases of rare aggressive subtypes of renal cell carcinoma with a focus on their interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1265-1278.
12. Yoon SK, Nam KJ, Rha SH, et al. Collecting duct carcinoma of the kidney: CT and pathologic correlation. *Eur J Radiol* 2006;57:453-460.
13. Zhu Q, Wu J, Wang Z, et al. The MSCT and MRI findings of collecting duct carcinoma. *Clin Radiol* 2013;68:1002-1007.
14. Méjean A, Roupêt M, Larousserie F, et al. Is there a place for radical nephrectomy in the presence of metastatic collecting duct (Bellini) carcinoma? *J Urol* 2003;169:1287-1290.
15. Dason S, Allard C, Sheridan-Jonah A, et al. Management of renal collecting duct carcinoma: a systematic review and the McMaster experience. *Curr Oncol* 2013;20:e223-232.
16. Barrascout E, Beuselinck B, Ayllon J, et al. Complete remission of pulmonary metastases of Bellini duct carcinoma with cisplatin, gemcitabine and bevacizumab. *Am J Case Rep* 2012;13:1-2.
17. Procopio G, Testa I, Iacovelli R, et al. Treatment of collecting duct carcinoma: current status and future perspectives. *Anticancer Res* 2014;34:1027-1030.
18. Miyake H, Haraguchi T, Takenaka A, Fujisawa M. Metastatic collecting duct carcinoma of the kidney responded to sunitinib. *Int J Clin Oncol* 2011;16:153-155.
19. Chua ME, Olondriz K, Maniwa M, et al. Collecting duct of Bellini renal carcinoma with psoas muscle recurrence: A case report and review of literature. *Can Urol Assoc J* 2014;8:e167-171.
20. Ansari J, Fatima A, Chaudhri S, et al. Sorafenib induces therapeutic response in a patient with metastatic collecting duct carcinoma of kidney. *Onkologie* 2009;32:44-46.
21. Turunç T, Bolat F, Eğilmez T, et al. Böbreğin toplayıcı kanal kanseri: iki olgu sunumu. *Türk Urol* 2005;31:280-283.
22. Ceylan C, Odabaş Ö, Şahin A, et al. Toplayıcı Kanal Karsinomu. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(4):1159-62.