

Eosinophilic Variant of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: A Case Report

Serpil PAKSOY¹, Emre TÜZEL^{2a}, Yiğit Çağrı KIZILÇAY^{2b}

¹Department of Pathology, School of Medicine, Balıkesir University, Balıkesir, Turkey TURKEY

²Department of Urology, School of Medicine, Balıkesir University, Balıkesir, Turkey

ORCIDS: ¹0000-0002-4513-1018; ^{2a} 0000-0002-6432-2434; ^{2b}0000-0002-7040-3054

ABSTRACT

The most common malignant tumor of the kidney are clear cell renal cell carcinomas. Clear cell renal cell carcinoma is the most common type of renal cell carcinomas. It is seen in adults in the sixth and seventh decades and of adults. It is seen 2-3 times more in men than in women. Prognosis is worse compared to other species. Since eosinophilic variant clear cell carcinomas are highly aggressive and poor prognosis tumors, it is very important to diagnose them. In this article, we present a 55-year-old female patient with left kidney tumor with left flank pain. As a result of histological and immunohistochemical examination, the tumor was diagnosed as eosinophilic variant clear cell carcinoma.

Key words: Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Eosinophilic Variant of Clear Cell Renal Cell Carcinoma, Kidney.

Eozinofilik Varyant Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom: Bir Olgu Sunumu

ÖZET

Böbreğin en sık görülen malign tümörü berrak hücreli renal hücreli karsinomdur. Berrak hücreli renal hücreli karsinom, renal hücreli karsinomların en sık görülen türüdür. Erişkinlerde altıncı ve yedinci dekadlarda, erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Diğer türlerle karşılaştırıldığında prognozu daha kötüdür. Eozinofilik varyant berrak hücreli karsinomlar ise oldukça agresif ve kötü prognozlu tümörlerdir. Bu yüzden bu tümörlerin tanısını koymak oldukça önemlidir. Bu yazıda sol yan ağrısı şikayeti olan 55 yaşında kadın hastanın böbrek tümörü sunulmaktadır. Yapılan histolojik ve immünohistokimyasal inceleme sonucunda tümör eozinofilik varyant berrak hücreli karsinom tanısı almıştır.

Anahtar kelimeler:Böbrek, Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom, Eozinofilik Varyant Berrak Hücreli Renal Hücreli Karsinom.

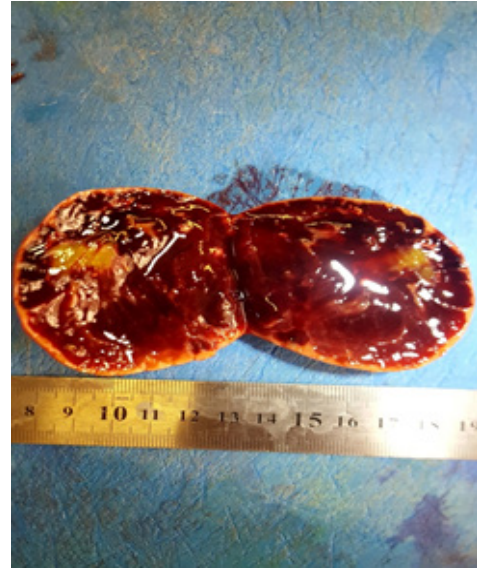
GİRİŞ

Berrak hücreli renal hücreli karsinom, renal hücreli karsinomların en sık görülen histolojik alt türüdür. Renal hücreli karsinomların %60-70'ini oluşturmaktadır. Erişkinlerde altıncı ve yedinci dekalarda, erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Diğer türlerle karşılaştırıldığında prognozu daha kötüdür (Bostwick ve Cheng 2008, Zhou ve ark. 2012). Eozinofilik varyant berrak hücreli karsinom, hücrelerinin bol eozinofilik sitoplazmaya sahip olması nedeniyle konvansiyonel tip berrak hücreli karsinomdan farklıdır (Grignon ve ark. 2004). Bu tümörün ayırıcı tanısında onkositom ve kromofob karsinom gibi diğer eozinofilik böbrek tümörleri bulunur. Tanı koymada immünohistokimyasal inceleme önemli rol oynar. Daha agresif olması, derecesi ile evresinin yüksek olması ve prognozunun kötü olması nedeniyle bu tümörlerin tespit edilmesi önemlidir (Kenneth ve ark. 2019). Berrak hücreli renal hücreli karsinomlar genellikle berrak sitoplazmalıdır. Bazen berrak hücreli karsinomlar değişen derecelerde granüler eozinofilik sitoplazmalı hücreler içerebilir. Bu hücreler sıklıkla yüksek dereceli tümörlerde ya da hemoraji ve nekroz alanlarının çevresinde görülür (Bostwick ve Cheng 2008).

OLGU SUNUMU

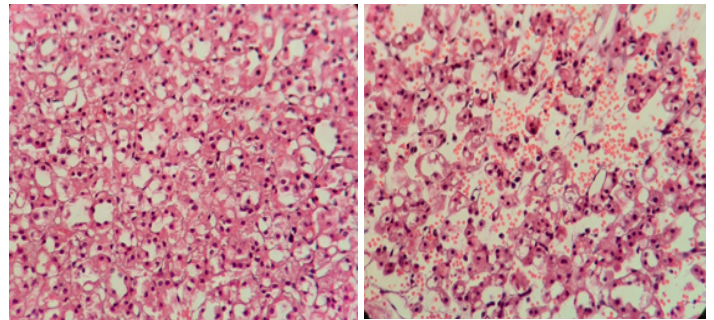
Sol yan ağrısı şikayeti bulunan 55 yaşındaki kadın hasta Üroloji Kliniğimize dış merkezden konsültasyon amacı ile başvurmuştur. Özgeçmişinde astım tanısı bulunan, dispne ve çarpıntı şikayeti olan hastanın yapılan rutin laboratuvar testlerinde tam kan sayımında MCH ve MCHC'si düşük, tam idrar analizinde ise pH'ı yüksek olup diğer değerleri normal bulundu. Hastanın dış merkezde yapılan Manyetik Rezonans incelemesinde sol böbrek alt polden inferiora doğru böbrek ışınına uzanan düzgün konturlu nonhomojen yapı, dinamik incelemede periferde kontrast fiksasyonu gösteren ve giderek kontrast fiksasyonunda artış izlenen orta kısmında hipotens kontrast fiske etmeyen 65x55 mm boyutlarında kitle izlenmesi üzerine sol parsiyel nefrektomi operasyonu yapıldı. Materyalin makroskopik incelemesinde 7x5.5x4 cm boyutlarda sol parsiyel nefrektomi materyali değerlendirildi. Kesit yüzünde 7x5.5 cm boyutlarda esmer-kahve renkli bir kenarında santral skar yapısı benzeri bir alan bulunan parlak görünümde tümör izlendi (Şekil 1).

Şekil 1. Tümörün makroskopik görüntüsü



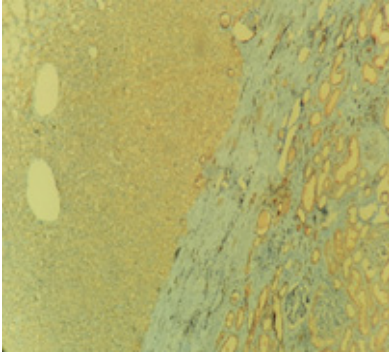
Tümörden alınan çok sayıda örnek incelendiğinde eozinofilik ve berrak sitoplazmaya sahip hafif pleomorfik görünümlü bir kısmı nükleol belirginliği gösteren bir kısmı benign görünümlü nükleuslar içeren hücrelerden oluşan tabakalar ve yuvalar yapmış tümör izlenmiştir (Şekil 2).

Şekil 2. Tümör hücrelerinin mikroskopik görüntüsü (H&EX200)

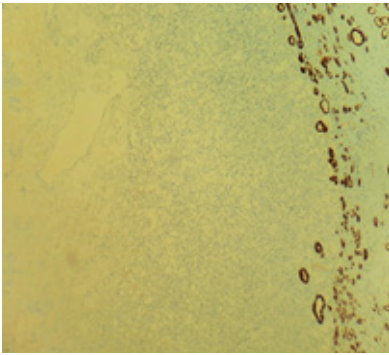


Tümörün Fuhrman derecesi 2 olarak saptandı. Tümör çevre dokudan iyi sınırla ayrılmış olup cerrahi sınırlar salimdi. Taniya yardımcı olmak için yapılan immünohistokimyasal incelemede tümör hücreleri CD10 ile fokal pozitif, EMA, Pansitokeratin, RCC ve Vimentin ile pozitif boyanmış olup Sitokeratin 7, CD117, Sitokeratin 20 ve CD15 ile negatif boyanma gösterdi (Şekil 3,4,5). Mikroskopik ve immünohistokimyasal bulgular birlikte incelendiğinde hücrelerin eozinofilik ve berrak sitoplazma içermesi nedeniyle tümöre eozinofilik varyant berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısı verildi.

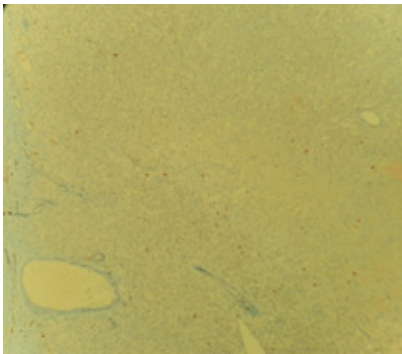
Şekil 3. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri RCC ile pozitif boyanma göstermektedir.



Şekil 4. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri CK7 ile boyanma göstermemektedir.



Şekil 5. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri CD117 ile boyanma göstermemektedir.



TARTIŞMA

Berrak hücreli renal hücreli karsinomlar makroskopik olarak birkaç milimetreden daha büyük boyutlara kadar ulaşabilen tümörlerdir. Genellikle tek taraflıdır. Kesit yüzü hücrelerin içerdiği bol kolesterol, fosfolipidler ve nötral lipidler nedeniyle parlak sarı renklidir. Kesit yüzünde değişen miktarlarda fibrozise bağlı gri beyaz renkli alanlar ile kanama

alanları bulunabilir. Genellikle iyi sınırlıdır, itici tarzda büyüme gösterir. İçerisinde kistik değişiklikler, kalsifikasyon ve nekroz alanları bulunabilir (Bostwick ve Cheng 2008). Bizim olgumuzda tümörün kesit yüzü parlak görünümde, esmerkahve renkli ve bir alanda santral nekroz ile karışabilecek tarzda gri beyaz-gri sarı renkli alan izlenmektedir. Mikroskopik olarak berrak hücreli renal hücreli karsinomlar ince duvarlı kan damarları ile birbirinden ayrılan tabakalar, yuvalar, alveoler, asiner, mikrokistik ya da makrokistik yapılar içeren tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Tümör hücreleri, hücre membranları belirgin ve doku takibi sırasında sitoplazmik lipid ve glikojenin kaybolmasına bağlı olarak berrak sitoplazmalıdır. Hücrelerin nükleusları tümörün nükleer derecesine bağlı olarak değişik şekil ve boyutlarda olup nükleol belirginliği görülebilir. Berrak hücreli karsinomların bazılarında değişen miktarlarda granüler eozinofilik sitoplazmalı hücreler görülür. Bu hücreler sıklıkla yüksek dereceli kanserlerde veya hemoraji ya da nekroz alanlarının civarında saptanır (Bostwick ve Cheng 2008). Bizim olgumuzda tümör hücreleri berrak ve eozinofilik sitoplazmalıydı. Bu tümörlerin tanısının konulmasında morfoloji önemlidir ancak immünohistokimyasal inceleme tanıyı doğrulamak için gereklidir. Bizim olgumuzda da tümör morfolojik olarak berrak sitoplazmalı hücrelerle birlikte onkositom ve kromofob karsinomu düşündüren çok sayıda eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşmaktaydı ancak immünohistokimyasal bulgular berrak hücreli karsinom tanısını desteklemekteydi.

Eozinofilik varyant berrak hücreli renal hücreli karsinom eskiden nadir bir tümör olan ve böbreğin diğer eozinofilik tümörleri ile karışabilen granüler varyant berrak hücreli karsinom olarak bilinirdi. Kromofob karsinom, onkositom ve eozinofilik varyant berrak hücreli renal hücreli karsinom tanısız açıdan zorluklara neden olan tümörlerdir. CD10 ve CD117 bu tümörleri ayırt etmede önemli immünohistokimyasal belirteçlerdir. Tümör hücrelerinin CD10 ile pozitif boyanması eozinofilik varyant berrak hücreli karsinom lehine CD117 ile pozitif boyanması ise kromofob karsinom ve onkositom lehine değerlendirmemize olanak sağlar (Geramizadeh ve ark. 2008). Kolloidal demir ile histokimyasal boyanma olmaması da tanıda önemlidir (Wang ve ark. 2005). Mikroskopik olarak karakteristik özelliği tümör hücre yuvaları arasında bulunan zengin sinüzoidal damar ağının bulunmasıdır (Kryvenko ve

ark. 2013).

Kromofob karsinom ödemli bir stroma ile birbirinden ayrılmış bitki hücreleri benzeri sitoplazmik sınırları olan bol sitoplazmalı hücre adalarından oluşur. Nükleer büzüşme ve halo özellikleri içerir ve 3 hücre tipinden oluşur (Casuscelli ve ark. 2017). Tip 1 hücreler küçük, solid hafifçe granüler eozinofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Tip 2 hücreler soluk bir zeminde perinükleer halo veya translüsent bir zon içeren ama berrak sitoplazma içermeyen hücrelerden oluşur. Tip 3 hücreler ise keskin sınırlı ve bol sitoplazmalı büyük ve poligonal hücrelerden oluşur.

Onkositom makroskopik olarak iyi sınırlı, maun-kahverengi ile esmer-sarı renkli bir tümördür. Mikroskopik olarak dejeneratif atipiye bağlı nükleer büyüme gösteren solid hücre adalarından oluşur (Hes ve ark. 2013). Amin ve ark. onkositomlarda skar alanı içeren ve halolu, belirgin nükleollü (%42), dejeneratif pleomorfizm (%12), onkoblastlar içeren (%12) ve yağ invazyonu içeren (%12) klasik, tübülökistik, trabeküler olmak üzere çeşitli morfolojik paternler tanımlamıştır. Son yıllarda retinoblastomun (Rb) kromofob karsinomda negatif olan ancak onkositom için spesifik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Amin ve ark. 1997, Sun ve ark. 2018).

Kromofob karsinomun eozinofilik varyantı onkositom ile karıştırılabilir. Belirli immünohistokimyasal belirteçler onkositom, hibrid onkositik tümör ve eozinofilik varyant kromofob karsinomu ayırmaya yardımcı olabilir. Kromofob karsinom genellikle Vimentin negatiftir ve tanı koymada en yararlı belirteç CK7'dir. Kromofob karsinom CK7 ile diffüz pozitif boyanırken onkositomda tümör hücreleri tek tek fokal boyanma gösterirler. Histokimyasal belirteçlerden Kolloidal demir ile kromofob karsinomda diffüz pozitif boyanma görülürken, onkositomda zayıf pozitif boyanma eozinofilik varyant berrak hücreli karsinomda ise negatif boyanma görülür. Berrak hücreli karsinom ise neredeyse tamamen CK7 ile negatif boyanma gösterir. Ayrıca onkositomda hücrelerin %90 kadarı ve kromofob karsinomda hücrelerin %70'i progesteron reseptörü için nükleer pozitiflik gösterirken her iki tümörde de hücreler östrojen reseptörü için negatif boyanma gösterir (Liu ve ark. 2018).

Onkositom ve kromofob karsinomun özelliklerinin üst üste bindiği duruma hibrid onkositik tümör adı verilmektedir.

Makroskopik olarak iyi sınırlı ve kapsüllü, 2-11 cm boyutlarda santral skar yapısı bulunan bu tümörlerde mikroskopik incelemede az sayıda perinükleer halo ve nadir binükleer hücreler görülür. Bu tümörler Vimentin ile diffüz pozitif, CK7 ile %70 pozitif boyanır. Kolloidal demir boyası onkositoma benzer şekilde zayıf ve sadece lüminal sınırları boyar. Hibrid onkositik tümörler onkositom ve kromofob karsinom arasında bir davranış sergiler (Hes ve ark. 2013, Kuroda ve ark. 2013).

Sonuç olarak eozinofilik varyant berrak hücreli karsinom konvansiyonel berrak hücreli renal hücreli karsinom ile karşılaştırıldığında prognozu kötüdür (Kumar ve ark. 2016). Bu yüzden bu tümörü tanımak önemlidir. Bizim olgumuzda olduğu gibi konvansiyonel berrak hücreli morfolojiyi gösterebilmek için tümörden çok sayıda örnek alınarak inceleme yapılması gereklidir (Pathologyoutlines.com). Bu tümörler heterojen grup tümörler olup tedaviye yanıtları da değişken olmaktadır (Minakshi ve ark. 2015).

KAYNAKLAR

- Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM. (1997). Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. *Am J Surg Pathol.* 21(1):1-12.
- Casuscelli J, Weinhold N, Gundem G, et al. (2017). Genomic landscape and evolution of metastatic chromophobe renal cell carcinoma (published online June 15, 2017). *JCI Insight.* 2(12). Doi:10.1172/jci.insight.92688
- David G. Bostwick, Liang Cheng.(2008). *Urologic Surgical Pathology Second Edition.* pp 85-87.
- Geramizadeh B, Ravanshad M, Rahsaz M. (2008). Useful markers for differential diagnosis of oncocytoma, chromophobe renal cell carcinoma and conventional renal cell carcinoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 51:167-71.
- Grignon DJ, Che M. (2004). Clear cell renal cell carcinoma. *Clin Lab Med.* 25:305-16.
- Hes O, Petersson F, Kuroda N, Hora M, Michal M. (2013). Renal hybrid oncocytic/chromophobe tumors-a review. *Histol Histopathol.* 28(10):1257-64.
- Kenneth AI, Rebecca CC. (2019). Eosinophilic Kidney Tumors:Old and New. *Arch Pathol Lab Med.*143:1455-63.
- Kryvenko ON, Roquero L, Gupta NS, Lee MW, Epstein JI. (2013). Low-grade clear cell renal cell carcinoma mimicking hemangioma of the kidney: A series of 4 cases. *Arch Pathol*

- Lab Med. 137:251-4.
- Kumar A. (2016). Finger metastases in renal cell carcinoma: A case report. *Asian J Pharm Clin Res.* 9:4-6.
- Kuroda N, Tanaka A, Yamaguchi T, et al. (2013). Chromophobe renal cell carcinoma, oncocytic variant: a proposal of a new variant giving a critical diagnostic pitfall in diagnosing renal oncocytic tumors. *Med Mol Morphol.* 46(1):49-55.
- Liu Q, Cornejo KM, Cheng L, et al. (2018). Next-generation sequencing to detect deletion of RB1 and ERBB4 genes in chromophobe renal cell carcinoma: a potential role in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Am J Pathol.* 188(4):846-52.
- Minakshi G, Dahiya J, Marwaha RK, Dureja H. (2015). Therapies in cancer treatment: An overview. *Int J Pharm Sci.* 7:1-9.
- Pathologyoutlines.com. Eosinophilic Variant of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Bakınız:<http://www.pathologyoutlines.com/topic/kidneytumormalignantcelleosinophilic.html>.
- Sun T, Zhou AG, Liu Q, et al. (2018). ERBB4 and RB1 immunohistochemical stains and fluorescence in situ hybridization are helpful in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from oncocytoma (abstract). *Mod Pathol.* 31:390.
- Wang HY, Mills SE. (2005). KIT and RCC are useful in distinguishing chromophobe renal cell carcinoma from the granular variant of clear cell renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 29:640-6.
- Zhou M, Netto GJ, Epstein JI. (2012). Neoplastic disease of the kidney. In: Zhou M, Netto GJ, Epstein JI, editors. *Uropathology*. Philadelphia, PA:Elsevier. p. 266-338.