

**Lenf nodu tutulumu olan primer renal nöroendokrin tümör: Olgu sunumu ve literatür özeti***Primary renal neuroendocrine tumor with lymph node involvement: A case report and review of the literature***Ercan Kazan<sup>1</sup>, Akın Soner Amasyalı<sup>2</sup>, Abdullah Akkurt<sup>2</sup>, Alper Nesip Manav<sup>2</sup>, Mehmet Yıldızhan<sup>2</sup>, Mehmet Şirin Ertek<sup>2</sup>, Haluk Erol<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Kozluk Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Batman<sup>2</sup> Adnan Menderes Üniversitesi, Üroloji AD, Aydın

Geliş tarihi (Submitted): 25.12.2013

Kabul tarihi (Accepted): 17.03.2014

**Yazışma / Correspondence**

Yrd. Doç. Dr. Akın Soner Amasyalı

Adnan Menderes Üniversitesi,

Üroloji AD,

Aydın/Türkiye

Tel: 0505 656 18 60

Faks: 0256 212 01 46

E-mail: drakinsoner@gmail.com

**Özet**

Nöroendokrin tümör (NET); gastrointestinal sistem, akciğer, testis, böbrek, pankreas gibi organlarda nöroendokrin hücrelerden kaynaklanmaktadır. Primer renal NET'ler oldukça nadir gözlenen, çoğunlukla benign seyirli olmakla birlikte agresif seyirli de olabilen tümörlerdir. En etkili tedavi yöntemi parsiyel veya radikal nefrektomidir. Bu çalışmada, lenf nodu tutulumu olan primer renal NET olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek kanseri, nöroendokrin tümör, lenfatik metastaz

**Abstract**

Neuroendocrine tumors (NET) are originated as neuroendocrine cells in organs such as gastrointestinal tract, lung, testes, kidney, pancreas. Primary renal NET are extremely rare. Although primary renal NET are mostly benign tumors, sometimes that may be aggressive. The most effective treatment is the partial or radical nephrectomy. In this study, a case of primary renal NET with lymph node involvement is presented with the review of the current literature.

**Key Words:** Kidney cancer, neuroendocrine tumors, lymphatic metastasis

**Giriş**

Böbrek tümörleri, tüm dünyada onuncu, avrupada dokuzuncu sırada en sık görülen malignitedir (1). Böbrek tümörleri içinde %80-90 oranında renal hücreli kanser görülmektedir. 2004 de yapılan son sınıflamada tariflenen nöroendokrin tümörler (NET); %1 den daha az olarak nadir gözlenmektedir (1). NET; vücudun herhangi bir yerinde nöroendokrin sistemden köken alan tümörlerdir. NET, gastrointestinal sistem, akciğer, testis, böbrek, pankreas gibi organlarda nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan heterojen tümörlerdendir ve lokasyonları, salgıladıkları hormonlar nedeniyle çok farklı klinik durumlar ortaya çıkaran, çoğunlukla benign seyirli olmakla birlikte agresif seyirli de olabilecek tümörlerdir.

Nadir görülen böbrek tümörlerinden olduğu için NET, literatürde daha çok vaka sunumları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmamızda lenf nodu tutulumu olan NET olgusunu literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

**Olgu**

Kırk dokuz yaşındaki erkek hasta atipik göğüs ağrıları nedeni ile göğüs hastalıkları polikliniğinde değerlendirilmiş, yapılan radyolojik görüntüleme sol böbrekte kitle saptanmış ve kliniğimize yönlendirilmiştir. Tarafımızca yapılan değerlendirmelerde; anamnez ve özgeçmişinde anlamlı bir özellik bulunmayan hastanın fizik muayenesi normal, tam kan sayımı ve rutin biyokimya testleri normal saptanmıştır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografide (BT); sol böbrek orta kesim

posteriordan başlayarak alt polü tümüyle dolduran, egzofitik ve kontrast madde tutulumu olan 8x6 cm'lik kitle, sol paraaortik alanda renal pedikül inferior komşuluğunda büyüğünün kısa aksı 33 mm birkaç adet lenfadenopati saptanmıştır (Resim 1). Toraks BT incelemesinde metastatik bulgu gözlenmemiştir. Renal ven ve vena kava inferiora yönelik yapılan renkli doppler ultrasonografik incelemesi normal olan hastaya renal hücreli kanser ön tanısı ile sol radikal nefrektomi ve sol renal renal arter üst seviyesinden başlanarak iliak bifurkasyonuna kadar lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

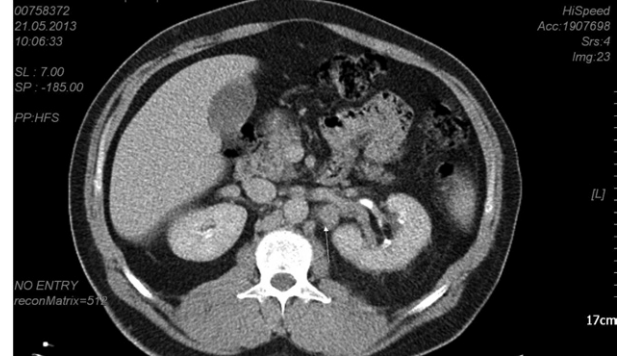
### Histopatolojik Bulgular

Patolojik değerlendirme sonucunda, en büyüğü 4 cm olan metastatik 5 adet sol paraaortik lenf nodu ve perinefritik yağ dokuya invaze, 7,2x6,5x5,5 cm boyutunda NET (PT3aN2M0) saptanmıştır. Histopatolojik incelemede ise, kesitlerde yer yer adalar oluşturan, belirgin hücrel atipi, mitoz göstermeyen tümöral lezyon izlenmiştir. Tümör dokusuna uygulanan immunhistokimyasal Sitokeratin7, Sitokeratin20, Yüksek Molekül Ağırlıklı Keratin, Racemase, CD10, Vimentin, Aktin, CD34, TTF-1, CD99, Bcl-2 ve histokimyasal PAS, d-PAS ile boyanma olmamış, panSitokeratin, CD15, nöron spesifik enolaz (NSE), CD56, Sinaptofizin ve Kromogranin ile pozitif boyanma izlenmiştir (Resim 2). EMA ve CD117 fokal pozitif, Üroplakin ve BerEp4 nonspesifik olarak değerlendirilmiştir. Ki-67 indexi %5 civarında rapor edilmiştir.

### Tartışma

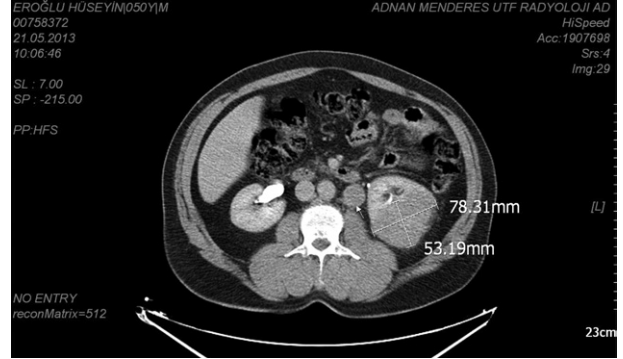
Böbreğin primer nöroendokrin tümörü ilk kez Resnick ve arkadaşları tarafından 1966 yılında tanımlanmıştır (3). Orijin aldığı hücreler tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak embriyogenez sırasında metanefrozdaki nöral krest hücrelerinden veya primitif tutipotansiyel kök hücrelerin nöroendokrin farklılaşması esnasında özellikle atnalı böbrek veya polikistik böbrek gibi renal anomalili hastalarda NET oluşumunda sorumlu olduğu düşünülmektedir (4). Nöroendokrin hücre, nörotansmitter, nöromodülatör ve nöropeptid hormonları, akson ve sinaps yokluğunda eksternal uyarılara karşı eksositoz yaparak sekretuar granülleri salgılayan hücrelere denir. Vücutta bilinen 35 tane nöroendokrin hücre çeşidi bulunur. Nöroendokrin hücreler mesane, uretra ve renal pelviste gösterilmesine

A



Resim 1 . Kontrastlı bilgisayarlı tomografi, A: Ok işareti perihiler lenf nodunu göstermektedir. B: Perihiler lenf nodu ve böbrek tümörünün görüntüsü.

B



rağmen normal renal parankimde bulunmamıştır(5). Renal NET gelişimi ile ilgili hipotezler öne sürülmüştür (6,9).

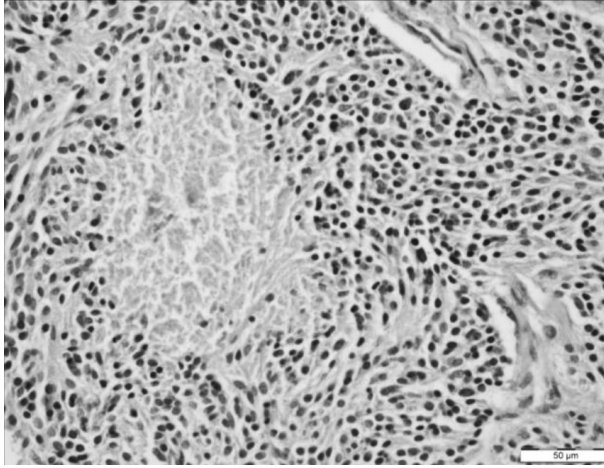
Renal NET'ler genellikle RCC'ye göre daha erken yaşta (yaklaşık 50) tanısı konulmaktadır. Erkek ve kadında eşit oranda görülen renal NET en sık papiller tip 1 RCC ile karışmakta ve tanısı yanlış konulabilmektedir. Bunun dışında mezonefrik tümör, Wilms tümörü, veya andiferansiye karsinom ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (10,11).

Primer renal NET'nin daha çok konjenital veya kazanılmış böbrek anomalisi olan olgularda görüldüğü ifade edilmektedir (12,13). Hastamızda böbrek anomalisi gözlenmemiştir. NET'lere bağlı olarak hastalarda paraneoplastik semptomlar da olabilmesinde rağmen olgumuzda bu bulgular gözlemlenmemiştir. Renal NET vakaları tümöre bağlı semptomlar veya yan ağrısı ile karşımıza çıkabileceği gibi olgumuzda olduğu gibi insidental olarak da görülebilmektedir.

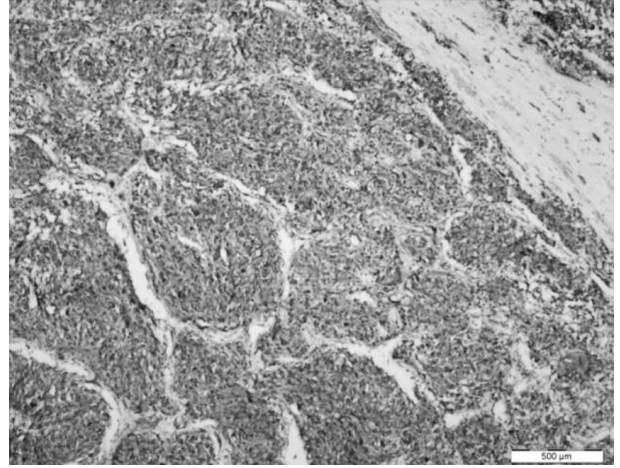
NET'lerin sınıflandırılmasında esas olan anatomik

**Resim 2.** Histopatolojik görüntüler, **A:** Hemotoksilen eozin x40, **B:** Sinaptofizin x10, **C:** Kromogranin x10, **D:** CD 56 x20, **E:** NSE x10

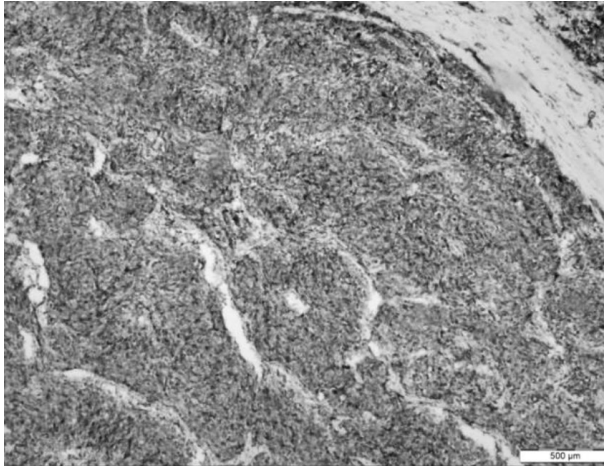
A



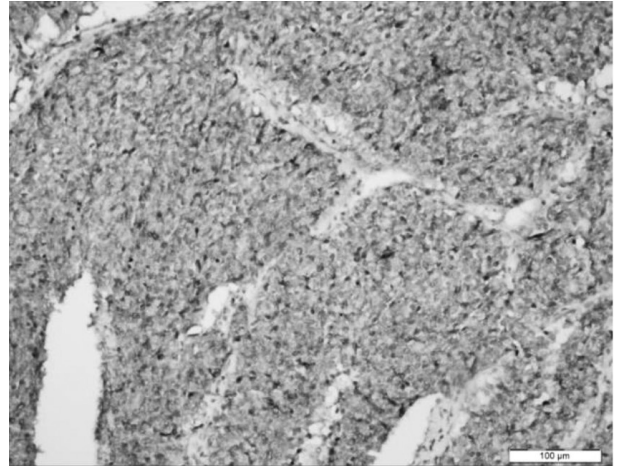
B



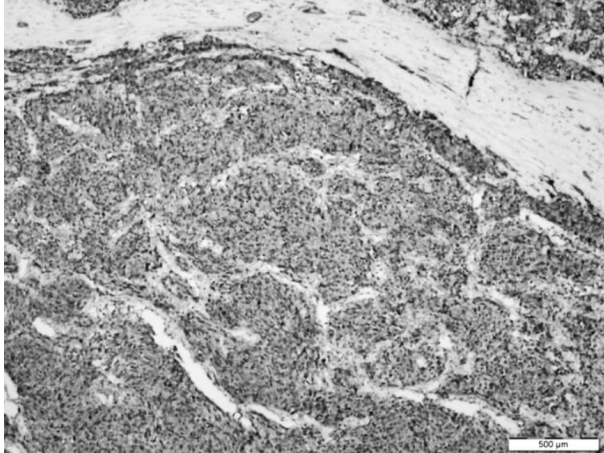
C



D



E



yer veya kaynaklandığı organ esas alınmaktadır (14). Akciğerdeki veya gastrointestinal sistemdeki NET farklı alt tiplere ayrılabilir (14). Erkek genital sistemi ve üriner sistemde ise karsinoid tümör ve nöroendokrin karsinoma olarak iki alt tipe ayrılmaktadır (14). Olgumuzda bu ayırım net yapılamamıştır. Dünya sağlık örgütü NET'leri iyi, orta ve kötü diferansiye olarak 3 kategoriye ayırmıştır (15). Mitoz Oranı (>10; kötü, <2; iyi), Ki-67 indeksi (>10; kötü, <2; iyi) ve Nekroz durumuna göre sınıflandırılmaktadır (9,16). Olgumuz bu veriler dikkate alındığında orta diferansiye tümör olarak tanımlanmıştır.

Böbrek hücreli karsinom ile karşılaştırıldığında renal NET tanı anında yüksek evreye sahip olsa da



hastalık seyri daha az agresiftir. Primer renal NET’te lenf nodu metastazı %18 civarında rapor edilmiştir (17). Olgumuzda makroskopik paraaortik lenfadenopatilerin olması nedeniyle yapılan diseksiyon sonrası lenf nodu metastazı saptanmıştır. Lenf nod metastazı kötü prognostik faktör olmasına rağmen düşük mitotik aktivite ve lenf nodu diseksiyonunun bu hasta grubunda küratif etkiye sahip olması nedeniyle adjuvan tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır. Postoperatif 6 aylık takipte hastamızda nüks saptanmamıştır.

Nöroendokrin tümör vakalarının birçoğunda immünohistokimyasal olarak sinaptofizin, kromogranin, CD56 ve NSE pozitif olarak boyanmaktadır (4). Renal karsinoid olgularının hemen hemen hepsinde pozitif olan CD99, NET vakalarında nadiren boyanmaktadır (18). Olgumuzda da CD99 negatif bulunmuştur. Sitokeratin 7 ile negatif boyanması en sık karıştığı papiller tip 1 RCC’den ayırmada yardımcıdır. Yine sitokeratin 7, sitokeratin 20, TTF 1 ve LCA negatif olması gastrointestinal/akciğer metastazını veya lenfomayı dışlamada kolaylık sağlamaktadır. Moleküler analizde bazı renal NET olgularında, berrak hücreli RCC’deki gibi 3. kromozom uzun kolundaki değişikliklerin (LOH 3p12-3p21) varlığı, benzer muhtemel genetik patogeneze sahip olduklarını düşündürmektedir (4).

Nöroendokrin tümörlerin çoğu gastrointestinal sistemde gözlenmekte olduğu için karaciğer metastazı sık gözlenmektedir. Böbrek kaynaklı NET’ler de lokal, lenf yolu veya uzak metastaz yapabilmektedir. Halen etkili tedavi cerrahidir (14). Nüks olabileceği için takip gereklidir ancak bunun nasıl yapılacağına dair ideal bir protokol yoktur. Yüksek mitoz oranı agresif davranış veya metastaz için bir indikatör olmakla birlikte başka prognostik faktörlere ihtiyaç vardır.

#### Referanslar

1. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma Euro Urol 2011;60:615–21.
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JL. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. volume 7. p. 81-2. Third Edition Lyon, France: IARC Press; 2004.
3. Resnick ME, Unterberger H, McLoughlin PT. Renal carcinoid producing the carcinoid syndrome. Med Times 1966;94:895-6.
4. Aung PP, Killian K, Poropatich CO, Linehan WM, Merino MJ. Primary neuroendocrine tumors of the kidney: morphological and molecular alterations of an uncommon malignancy. Hum Pathol 2013;44:873-80.
5. Howell DL, O’Dorisio MS: Management of neuroendocrine tumors in children, adolescents, and young adults. J Pediatr Hematol Oncol 2012;34:64–8.
6. Lane BR, Chery F, Jour G, et al: Renal neuroendocrine tumours: a clinicopathological study. BJU Int 2007;100:1030–35.
7. Armah HB, Parwani AV: Primary carcinoid tumor arising within mature teratoma of the kidney: report of a rare entity and review of the literature. Diagn Pathol 2007; 2:15.
8. Kuroda N, Katto K, Tamura M, et al: Carcinoid tumor of the renal pelvis: consideration on the histogenesis. Pathol Int 2008; 58:51–54.
9. Kim J, Suh K: Primary carcinoid tumor in a mature teratoma of the kidney: ultrasonographic and computed tomographic findings. J Ultrasound Med 2004; 23:433–37.
10. Hansel DE, Epstein JI, Berbesu E, Fine SW, Young RH, Chevillat JC. Renal carcinoid tumor: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2007;31:1539-44.
11. Romero FR, Rais-Bahrami S, Permpongkosol S, Fine SW, Kohanim S, Jarrett TW. Primary carcinoid tumors of the kidney. J Urol 2006;176: 2359-66.
12. Krishnan B, Truong LD, Saleh G, Sirbasku DM, Slawin KM: Horseshoe kidney is associated with an increased relative risk of primary renal carcinoid tumor. J Urol 1997;157:2059–66.
13. Ronkainen H, Soini Y, Vaarala MH, Kauppila S, Hirvikoski P. Evaluation of neuroendocrine markers in renal cell carcinoma. Diagn Pathol 2010; 5:28.
14. Zhang Q, Ming J, Zhang S and Qiu X. Primary micro neuroendocrine tumor arising in a horseshoe kidney with cyst: report of a case and review of literature. Diagnostic Pathology 2012; 7:126.
15. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas 2010; 39:707–12.
16. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in United States. J Clin Oncol 2008;26:3063-72.
17. Shurtleff BT, Shvarts O, Rajfer. Carcinoid tumor of the kidney: case report and review of the literature. Rev Urol 2005;7:229-3.
18. Jeung JA, Cao D, Selli BW, et al. Primary renal carcinoid tumors: clinicopathologic features of 9 cases with emphasis on novel immunohistochemical findings. Hum Pathol 2011;42:1554-61.