

## Bölüm 11

### BÖBREĞİN BENİGN TÜMÖRLERİ

İrfan ÖCAL<sup>1</sup>

Dünya sağlık örgütünün 2022’de yayınladığı son üriner sistem ve erkek genital sistem tümörleri sınıflamasına göre böbreğin benign tümörleri;

- Renal hücreli tümörler grubunda;
  - Renal papiller adenom
  - Renal onkositom
- Erişkin renal mezenkimal tümörler grubunda;
  - Klasik anjiyomyolipom/böbreğin PEComa’sı
  - Jukstaglomerüler hücreli tümör
  - Renomedüller interstisyel hücreli tümör
- Çocuk renal mezenkimal tümörler grubunda;
  - İnfantın ossifiyan renal tümörü
- Metanefrik tümörler grubunda;
  - Metanefrik adenom
  - Metanefrik adenofibrom
  - Metanefrik stromal tümör
- Mikst epitelyal ve stromal tümörler grubunda;
  - Pediatrik kistik nefroma

şeklinde belirtilmiştir(1).

Bu bölümde böbreğin daha çok erişkin yaşta görülen benign tümörlerinden sık görülenler ele alınmıştır.

#### **Anjiyomyolipom**

Anjiyomyolipom(AML) perivasküler epiteloid hücrelerden(PEC) gelişir. AML benign davranışlı olmakla beraber böbreğin en sık mezenkimal tümörüdür. Anjiyomyolipomlar PEC ilişkili tümör grubundaki diğer tümörlerle ilişkilidir. Bu grupta lenfanjiyoleiyomyomatozis, akciğerin berrak hücreli “şeker” tümörü, PEComalar, kardiyak rabdomyomlar vb. sayılabilir(2,3,4,5,6,7). Anjiyomyolipom bazı sendromlarla birlikte görülebilir. Hastalarının %20’sinde tüberoskleroz

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD drirfanocal@hotmail.com

mevcut iken yine tüberoskleroz hastalarının yaklaşık %80'inde anjiyomyolipom gözlenir. AML sporadik vakalarda 4-6. dekatta, tek taraflı, soliter ve daha büyük olma eğiliminde iken Tüberoskleroz hastalarında ise daha genç yaşta(3-4. dekatta), bilateral, küçük ve multifokal olma eğilimindedir(2,3,5). Tümörögenizde Hamartin ve Tuberin gen mutasyonu sonucu Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) yolunda negatif regulasyonda bozulma, akabinde aktivasyon ile proliferasyon sürecinin başlaması önemli rol oynadığı düşünülmektedir(2,4).

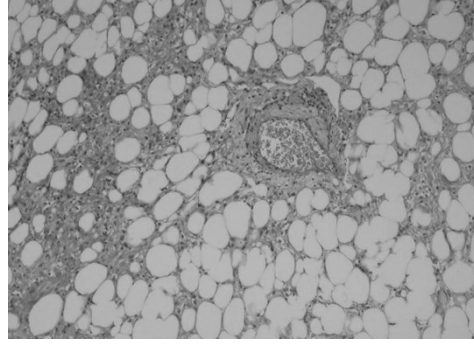
Klinik olarak bu tümörler çoğunlukla asemptomatiktir ve başka nedenlerle yapılan radyolojik incelemelerde insidental olarak saptanır. Semptomatik vakalarda yan ağrısı, palpabl kitle ve hematüri izlenir(2,3,4,5). Tümör boyutu büyüdükçe hemoraji gibi bazen ölümcül olabilecek komplikasyon riski artmaktadır(3,5,6). Özellikle 4 cm'den büyük tümörlerde komplikasyon daha sık görüldüğünden, bazı otörler 4 cm'i semptomatik olma ve komplikasyon üretme konusunda eşik değer olarak kabul etmekte ve 4 cm'den büyük tümörlerin tedavi edilmesini önermektedir(4,5).

Radyolojik olarak bilgisayarlı tomografide tümör içerisinde yağ dokusu izlenmesi spesifikdir. Yağ dokusu az olan tümörlerde radyolojik tanı zor olabilir. Böyle vakalarda yağ dokuyu daha iyi gösteren manyetik rezonans daha doğru bir tercih olacaktır. Radyolojik yöntemlerdense kesin tanı doku biyopsisi ile konur. Ancak hemoraji ve rüptür riski nedeniyle doku biyopsisi nadiren tercih edilmektedir(3,5,6).

AML'lar makroskobik olarak kapsülsüz ancak iyi sınırlı tümörlerdir. Yirmi beş cm'e kadar boyutları ulaşabilse de ortalama 6 cm çapta tanı alır. Trifazik özellikte olan AML'un kesit yüzü tümörün içerdiği yağ, kas ve damar dokusu oranına göre değişkenlik gösterir(2). Mikroskobik olarak tümörün trifazik komponentini 1-matür yağ dokusu, 2-düz kas komponenti, 3-kalın duvarlı damarlar oluşturur. Düz kas komponenti sıklıkla damar duvarından kaynaklanarak dağılan bol eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip iğsi hücre fasikülleri veya epiteloid hücre tabakaları şeklinde izlenirken kalın duvarlı damarlar değişken boyutlarda eksantrik lümenli ve hyalinize duvarlıdır(Resim1, Resim2)(2,6).



**Resim1:** Amjiyomyolipomda kalın duvarlı damarlardan köken alan düz kas fasikülleri ve matür yağ dokusu Hematoksilen&Eozin X4



**Resim2:** Anjiyomyolipomda kalın duvarlı damar, matür yağ dokusu, epitelooid hücre tabakaları şeklinde düz kas adaları Hematoksilen&Eozin X10

Böbrekteki PEComalar klasik AML, mikroskobik AML, kistik içeriğe sahip epitelyal kistli AML(AMLEC), onkositom benzeri AML, renal sinüsün lenfanjiyomyomatozisi, ve epitelooid AML şeklinde ortaya çıkabilir(2,6). AML'lar renal sinüsteki büyük boyutlu damarlara, renal vene veya inferior vena kavaya invazyonla gelebilir(2,6).

İmmünohistokimyasal olarak AML'lar HMB-45, Melan-A(MART-1) gibi melanositik belirteçlerle ve MİTF, tirozinaz, katepsin k, düz kas aktin ve damar belirteçleri ile pozitifdir. Sitokeratin ve EMA gibi epitelyal belirteçler negatiftir. AMLEC'in östrojen, progesteron, CD10 ve epitelyal belirteçlerle boyanabilmesi tanıda yardımcıdır(2,3). Liposarkom, leiomyom, leiomyosarkom gibi diğer tümörlerle ayırımında özellikle immünohistokimyasal melanositik belirteçlerin pozitifliği, intratümöral yağ ve dismorfik damar dokusu son derece faydalıdır.

Aynı şekilde bazı çalışmalar katepsin k'nın rölâtif olarak spesifik bir belirteç olduğunu iddia etmiştir(2).

AML'lar çoğu zaman asemptomatik ve küçük boyutludur. Bu yüzden tedavi gerektirmezler. Epiteloid AML ve diğer atipi bulguları varlığında agresif klinik izlenebilir(2,6). Tedavi modalitesinde tümörün boyutuna, semptomatik oluşuna, hastanın tedaviye uyum göstermesine göre, cerrahi(parsiyel ya da total nefrektomi), embolizasyon ve mTOR inhibitörleri tercih edilir. Özellikle büyük tümörleri küçültmede mTOR inhibitörlerinin etkili olduğu bildirilmiştir(3,5)

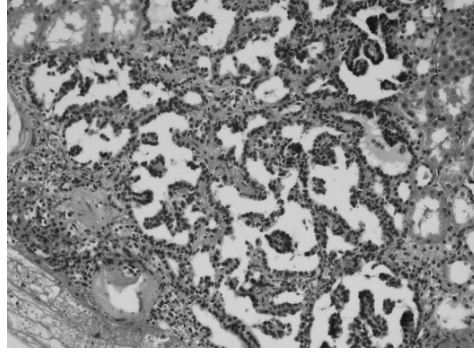
### **Renal papiller adenom**

Renal papiller adenomlar böbrek tüp epiteli kökenli benign tümörler olarak sınıflanırlar. Renal papiller adenomlarda tümör boyutu 15 mm'den küçük olması şartı aranır. Kapsülsüz olan bu tümörler genelde böbrek korteksi altında yerleşirler(8, 9). Boyutlarından dolayı klinik vermeyen papiller adenomlar insidental olarak saptanırlar. Yapılan bazı otopsi çalışmalarında örnek alınan vakalarda ortalama %19 oranında papiller adenom saptanırken bu oranın yaşla beraber arttığı ve erkek cinsiyette daha sık olduğu belirtilmiştir. Bununla beraber makroskopik olarak dikkat çekici olmayan bu tümörlerin insidansının rutin nefrektomi materyallerinde yapılabilecek çokça örnekleme ile artabileceği düşünülmektedir(9,10,11).

Etiyolojide kazanılmış kistik hastalık, hemodiyaliz, yaşlılık, renal vasküler hastalıklar, son dönem glomerüler hastalıklar ve sigara sayılabilir(10, 11). Patogenezde KMT2C mutasyonunun önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir(11).

Papiller adenomlar makroskopik olarak böbrek kapsülü altında 15 mm'den küçük düzgün sınırlı kapsülsüz tümör ya da tümörler şeklindedir(11). Histopatolojik olarak çoğu adenom nükleer derecesi düşük, oval nükleuslu, dar bazofilik sitoplazmalı, mitozun son derece nadir izlendiği, küboidal epitel ile döşeli, papiller, tubuler ya da tubulo-papiller yapılar oluşturmuş, hücrelerden oluşur. Renal papiller adenomların çoğu tip 1 papiller tipte renal hücreli karsinomun(RCC) özelliklerine benzer(Resim 3). Ancak tip 2 papiller tipte renal hücreli karsinomun özelliklerini taşıyan daha eozinofilik renal adenomlar da vardır(9,11).

İmmünohistokimyasal olarak sitokeratin7, CD10 VE AMACR pozitif boyanırlar(11).



**Resim 3:** Renal adenomda sakin görünümlü, dar bazofilik sitoplazmalı küboidal epitel ile döşeli papiller yapılar Hematoksilen&Eozin X20

Papiller adenomlardaki 15 mm sınırı yapılan çalışmalarda 15mm ve daha küçük lezyonların metastaz yapmamasına dayanır. Bazı çalışmalar 20 mm altındakilerin metastaz yapmadığını belirtmiş olsada lokal bazı çalışmalarda 20 mm küçük tümörlerde metastaz saptandığı bildirilmiştir. Dünya sağlık örgütünün sınıflamasına göre renal papiller adenomlar ile papiller tipte renal hücreli karsinomlar arasındaki tek fark biraz göreceli olsa da boyuttur(9,10,11,12).

Bazı çalışmalarda multipil renal papiller adenomlar, papiller tipte renal hücreli karsinom ile ilişkili bulunmuştur(9). Bu nedenle papiller adenomlar benign olsalar da papiller tipte renal hücreli karsinomların öncüsü oldukları unutulmamalıdır(10,11,13).

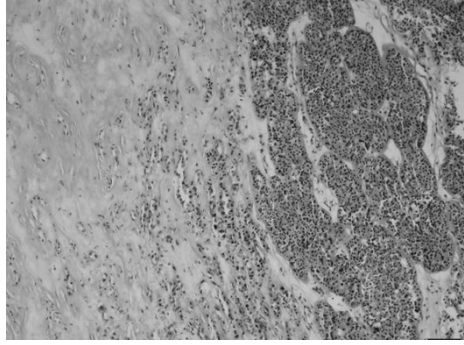
### **Renal okositom**

Renal onkositom belirli karakteristik özellikleri olan nadir benign bir tümördür. Solid böbrek tümörlerinin %2-7'sini oluşturan bu tümörün insidansı 4cm'den küçük tümörler ele alındığında %18-50 aralığına kadar yükselmektedir(14,15,16,17,18). Renal onkositomlar çoğunlukla asemptomatik olduklarından genelde başka bir sebep ile yapılan renal görüntüleme insidental olarak saptanırlar. Semptomatik hastalarda yan ağrısı, karın ağrısı, hematüri nadiren de renal kitle izlenir(14,17).

Renal onkositom benign bir tümör olduğundan tanıda biyopsi gibi invaziv yöntemlerdense radyolojik yöntemler daha pratik görünmektedir. Ancak renal onkositomun, renal karsinomlardan radyolojik olarak ayırımı güvenilir değildir. Radyolojik olarak onkositom vakalarının üçte birinde izlenen santral skar yardımcı bir bulgu olsa da malesef yavaş büyüyen renal hücreli karsinomlarda da izlenebilir. Radyolojik ayırımın güç olduğu hastalarda nefrektomi öncesi renal biyopsi ile tanıya gitmek bir seçenek olabilir. Ancak renal biyopside onkositom

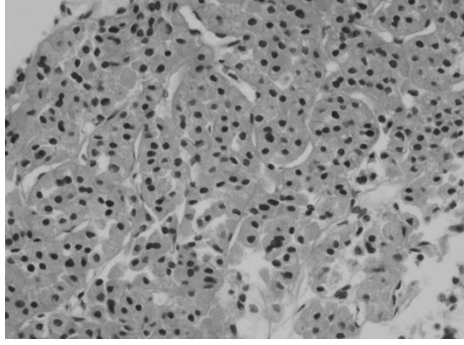
çıkması kromofob tipte renal hücreli karsinom ile onkositom arası hibrit tümörlerin varlığı nedeni ile maligniteyi dışlamaz(14,15,17).

Renal onkositomda makroskobik görünüm son derece önemlidir. Tümör korteks yerleşimli, iyi sınırlı, solid, kapsülsüz, klasik renal hücreli karsinomdan farklı olarak rengi normal böbrek dokusunun rengine benzer gri-kehribar-kahve renktedir. Bazen multipil odaklı izlenebilen onkositomlar, büyük boyutlu olduklarında perirenal yağ dokuya, büyük venlere ya da renal sinüse uzanım gösterebilirler. Kanama izlenebilse de nekroz nadirdir. Santral yıldızsı skarın spesifik olmadığı ve her onkositomda görülemeyeceği unutulmamalıdır(Resim4). Kaldı ki bu skar kromofob RCC ya da yavaş büyüme gösteren diğer renal neoplazilerde de görülebilir(14,16,17).



**Resim 4:** Renal onkositomda santral skar alanı ile onkositik hücre alanı geçişi Hematoksilen&E-ozin X10

Onkositomların kromofob RCC gibi interkale hücrelerden geliştiği düşünülmektedir. Mikroskobik olarak tümör mitokondriden zengin, eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip onkositlerden oluşur. Bunun nedeni nükleer ya da mitokondrial proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar olduğu düşünülmektedir. Tümörün görünümü değişken olabilese de genel olarak tek tip poligonol, alveoler ya da tubuler adalar oluşturan eozinofilik hücrelerden oluşur. Nükleuslar küçük yuvarlak ve santrale lokalizedir(Resim5). Bazı vakalarda iri çekirdekli, düzensiz nükleer kontürlü ve lekeli kromatinli tümör hücrelerinin yamasal izlendiği dejeneratif atipi izlenebilir. Mitoz son derece nadirdir(14,15,16,17).



**Resim 5:** Renal onkositomda, mitokondriden zengin eozinofilik granüler sitoplazmaya sahip onkositler Hematoksilen&Eozin X40

İmmünohistokimyasal olarak CD117, e-cadherin, S100A pozitif, vimentin negatif ve sitokeratin7 fokal minimal pozitifdir. Sitokeratin 7'nin diffüz pozitifliği, perinükleer halo ve kuru üzüm çekirdeği nükleuslar kromofob RCC'yi düşündürür.

Günümüzde görünümü onkositom ile benzer olan ancak CD117 negatif, sitokeratin7 pozitif ve benign olan “düşük dereceli onkositik tümör” ve CD117 pozitif, sitokeratin7 %50 pozitif olan, onkositoma benzeyen, uniform ve büyük hücrelerden oluşan “yüksek dereceli onkositik tümörler” tanımlanmıştır. Yine bazı otörler bu tümörlerde “hibrid onkositom-kromofob tümör” terimini tercih edebilmektedir(14,16).

Renal onkositomun standart tedavisi cerrahi ekstirpasyondur. Ancak nefrektomi sonrası meydana gelebilecek kanama, idrar kaçırma, üretral sitrüktür, gibi olası komplikasyonlar nedeni ile renal onkositomların benign davranışı da düşünüldüğünde, küçük tümörlerde cerrahi tedaviden uzak durmak, büyük tümörlerde de parsiyel nefrektomi uygulamak daha doğru görünmektedir(14,15).

### **Metanefrik adenom**

Metanefrik adenom renal medullanın embriyonik primitif metanefrik hücrelerinden gelişen nadir benign bir tümördür. Metanefrik adenom erişkin renal epitelyal tümörlerin %2'sini oluşturur(19,20,21). Bazı otörler immünohistokimyasal benzerliklerinden dolayı Wilms tümörün matürleşmesi ile ortaya çıktığını ya da Wilms tümörünün iyi huylu formu olduğunu düşünmektedirler(19,21). Çocuklarda nadiren ortaya çıkan metanefrik adenomlar esas olarak 50-70 yaş arası ve kadınlarda iki kat sıklırlar(19,21,22). Hastalardaki klinik bulguların yarısı



nonspesifik olmakla beraber, en yaygın semptomlar polisitemi, karın veya yan ağrısı, palpabl abdominal kitle veya hematüri şeklindedir(21,22).

Makroskobik olarak tümör iyi sınırlı, 3 ila 6 cm arası boyutta ve kapsülsüzdür. Kesit yüzü sarı renkte, dejeneratif olarak kanamalı kistik alanlar, fokal nekroz alanları ve solid alanlar içerebilen kitle şeklindedir(19). Mikroskobik olarak ödematöz ya da hyalinize stroma içeren, atipi ya da mitozun izlenmediği, papiller ya da asiner patern oluşturan, küçük monomorfik, yuvarlak-ovoid epitelyal hücrelerden oluşur. Bazen Psammom cisimcikleri izlenebilir(19).

Çocukluk çağının en sık epitelyal tümörü olan metanefrik adenomlar histopatolojik olarak çocuk yaşta epitelyal baskın Wilms tümörü ile, erişkin yaşta ise renal papiller karsinom ile karışır(19,20).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri WT1 ve vimentin pozitif, AMACR, sitokeratin7, EMA, CD10, CD57 ve RCC negatiftir(19,20,22). Moleküler olarak metanefrik adenomlarda BRAF mutasyonu izlenir(19,21).

Ayrırcı tanıda Wilms tümörünün genelde trifazik oluşu ve rozet formasyonları içermesi, papiller tipte renal hücreli karsinomun sitokeratin7 pozitif oluşu ve BRAF mutasyonu içermemesi yardımcıdır. Ancak yine de tedavi ve sonrasında hasta takibi bu tümörlerle ayrırcı tanıda son derece önemlidir(20,21). Metanefrik adenomların klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri çok spesifik olmadığından bu vakalar yanlışlıkla malignite tanısı alabilir. Bu nedenle genelde cerrahi eksizyon tercih edilir(21). Tedavide ayrıca kriyoablasyon ve radyofrekans yöntemleri de kullanılmaktadır(19).

## KAYNAKÇA

1. Amin MB, Gill AJ, Hartmann A, et al. WHO Classification of tumours editorial board, *WHO Classification of Tumours Urinary and Male Genital Tumors (5th Edition. Vol 8)* içinde. LYON: WHO Press; 2022.p.2-3,31
2. Martignoni G, Pea M, Zampini C, et al. PEComas of the kidney and of the genitourinary tract. *Seminars Diagnostic Pathology*. 2015 Mar;32(2):140-59. doi: 10.1053/j.semmp.2015.02.006. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25804448.
3. Çalışkan S, Gümrükçü G, Özsoy E, et al. Renal angiomyolipoma. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019 Aug 5;65(7):977-981. doi: 10.1590/1806-9282.65.7.977. PMID: 31389508.
4. Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *European Urology*. 2016 Jul;70(1):85-90. doi: 10.1016/j.eururo.2016.01.048. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26873836.
5. Bouaziz H, Ghaleb M, Tounsi N, et al. A renal angiomyolipoma with a challenging presentation: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021 Sep 27;15(1):477. doi: 10.1186/s13256-021-03073-0. PMID: 34565446; PMCID: PMC8474819.
6. Schieda N, Kielar AZ, Al Dandan O, et al. Ten uncommon and unusual variants of renal angiomyolipoma (AML): radiologic-pathologic correlation. *Clinical Radiology*. 2015 Feb;70(2):206-20. doi: 10.1016/j.crad.2014.10.001. Epub 2014 Nov 15. PMID: 25468637.



#### Güncel Genel Cerrahi Çalışmaları IV

7. Flum AS, Hamoui N, Said MA, et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *Journal Of Urological Surgery*. 2016 Apr;195(4 Pt 1):834-46. doi: 10.1016/j.juro.2015.07.126. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26612197.
8. Umbreit EC, Thompson RH. Metastatic potential of the small renal mass: why can't we agree? *European Urology*. 2011 Nov;60(5):983-5; discussion 985-6. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.004. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21783319.
9. Wang KL, Weinrach DM, et al. Renal papillary adenoma--a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Human Pathology*. 2007 Feb;38(2):239-46. doi: 10.1016/j.humpath.2006.07.016. Epub 2006 Oct 23. PMID: 17056094.
10. Caliò A, Warfel KA, Eble JN. Papillary Adenomas and Other Small Epithelial Tumors in the Kidney: An Autopsy Study. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2019 Feb;43(2):277-287. doi: 10.1097/PAS.0000000000001189. PMID: 30418186.
11. Hartmann A, Chevillet J, Hes O, Kuroda N, Rioux-Leclercq NC, Renal Papillary Adenoma WHO Classification of tumours editorial board, *WHO Classification of Tumours Urinary and Male Genital Tumors (5th Edition. Vol 8)* içinde. LYON: WHO Press; 2022.p.45-46
12. Umbreit EC, Thompson RH. Metastatic potential of the small renal mass: why can't we agree? *European Urology*. 2011 Nov;60(5):983-5; discussion 985-6. doi: 10.1016/j.eururo.2011.07.004. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21783319.
13. Chang HY, Hang JF, Wu CY, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of papillary renal neoplasm with reverse polarity and its renal papillary adenoma analogue. *Histopathology*. 2021 Jun;78(7):1019-1031. doi: 10.1111/his.14320. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33351968.
14. Abdessater M, Kanbar A, Comperat E, et al. Renal Oncocytoma: An Algorithm for Diagnosis and Management. *Urology*. 2020 Sep;143:173-180. doi: 10.1016/j.urology.2020.05.047. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32512107.
15. Ng KL, Morais C, Bernard A, et al. A systematic review and meta-analysis of immunohistochemical biomarkers that differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma. *Journal of Clinical Pathology*. 2016 Aug;69(8):661-71. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203585. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26951082.
16. Wobker SE, Williamson SR. Modern Pathologic Diagnosis of Renal Oncocytoma. *Journal of Kidney Cancer and VHL*. 2017 Oct 9;4(4):1-12. doi: 10.15586/jkcvhl.2017.96. PMID: 29090117; PMCID: PMC5634396.
17. Hartmann A, Gill AJ, He HY, Kry ven ko ON, Ohashi R, Tretiakova MS. WHO Classification of tumours editorial board, *WHO Classification of Tumours Urinary and Male Genital Tumors (5th Edition. Vol 8)* içinde. LYON: WHO Press; 2022.p.50-52
18. Mirkheshti N, Farrukh N, Legesse T, et al. Renal oncocytoma: a challenging diagnosis. *Current Opinion in Oncology*. 2022 May 1;34(3):243-252. doi: 10.1097/CCO.0000000000000829. PMID: 35671122.
19. Rodríguez-Zarco E, Machuca-Aguado J, Macías-García L, et al. Metanephric adenoma: molecular study and review of the literature. *Oncotarget*. 2022 Feb 17;13:387-392. doi: 10.18632/oncotarget.28192. PMID: 35198098; PMCID: PMC8852360.
20. Kinney SN, Eble JN, Hes O, et al. Metanephric adenoma: the utility of immunohistochemical and cytogenetic analyses in differential diagnosis, including solid variant papillary renal cell carcinoma and epithelial-predominant nephroblastoma. *Modern Pathology*. 2015 Sep;28(9):1236-48. doi: 10.1038/modpathol.2015.81. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26248896.
21. Benson M, Lee S, Bhattacharya R, et al. Metanephric Adenoma in the Pediatric Population: Diagnostic Challenges and Follow-up. *Urology*. 2018 Oct;120:211-215. doi: 10.1016/j.urology.2018.06.042. Epub 2018 Jul 10. PMID: 30006267.
22. Zhang W, Song Y, Cui H, et al. Metanephric adenoma of the kidney: A case report and literature review. *Asian Journal of Surgery*. 2022 Dec 19:S1015-9584(22)01740-7. doi: 10.1016/j.asjsur.2022.12.030. Epub ahead of print. PMID: 36543673.