

## BİR KOYUNDA BÖBREK KARSİNOMU

Erkan KARADAŞ, Necati TİMURKAAN

Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 24.04.2000

### Renal Carcinoma in a Sheep

#### SUMMARY

This is the first report of a primary renal carcinoma observed in Elazığ in an approximately 6-7 years old female ewe. Macroscopically, tumor mass located in the cranial pole of right kidney was encapsulated, ovoid and solitary. The cut surface was lobulated and spotted with grey or light yellowish coloured necrotic and hemorrhagic areas. Metastasis of the tumor was not seen in extrarenal tissues. Microscopically, a large part of the tumor tissue were consisted of solid areas formed by spindle or shuttle shaped cells with foamy, transparent, vacuolated cytoplasm, and papillary, tubular and cystic structures formed by cuboidal and columnar cells with basophilic cytoplasm.

*Key Words: Sheep, Renal Carcinoma, Pathology.*

#### ÖZET

Bölgemizde ilk defa 6-7 yaşlarındaki dişi bir koyunda primer böbrek karsinomu tespit edildi. Makroskopik olarak, sağ böbreğin kraniyal kutbunda, kapsüllü, ovoid ve soliter bir kitle olarak yerleşen tümörün kesit yüzü lobüler görünümlü olup, gri ya da açık sarımtırak renkte nekroz ve kanamalar vardı. Tümörün ekstrarenal dokularda metastazları görülmedi. Mikroskopik olarak tümör dokusunun büyük bir bölümü, sabun köpüğü görünümünde, şeffaf, vakuoler sitoplazmalı iğ ya da mekik biçimindeki hücrelerin meydana getirdiği solid alanlar ile bazofilik sitoplazmalı, kübik ya da prizmatik hücrelerden oluşan papiller, tubuler ve kistik yapılardan meydana gelmişti.

*Anahtar Kelimeler: Koyun, Böbrek Karsinomu, Patoloji.*

#### GİRİŞ

Evcil hayvanlarda, spontan primer böbrek tümörlerine; bunlar içinde de karsinoma düşük oranlarda rastlanır (5,11). Yaşlı köpek (2,9,12) ve sığırlarda (11,16) daha sıkça bildirilen böbrek karsinomları kedi (17), at (8), deve (19), domuz (15), koyun (3,15), antilop (13), tavşan (4), şempanze (7) ve laboratuvar hayvanlarında (18) rapor edilmiştir. İngiltere'de bir yıl boyunca kesime alınan 1.3 milyon sığır, 4.5 milyon koyun ve 3.7 milyon domuzun böbrek tümörleri yönünden incelendiği bir mezbaha çalışmasında 9 sığır, 4 koyun ve 3 domuzda böbrek karsinomuna rastlanmıştır (15). Güney Afrika Cumhuriyeti'nde 40 yıl boyunca koyunlarda saptanan 673 tümör olgusunun sadece 3'ünün böbrek

karsinomuna ait olduğu bildirilmiştir (3). Makroskopik olarak, yuvarlak ya da ovoid kitleler şeklinde, genellikle unilateral ve böbreğin bir kutbunda yerleşen karsinomlar, mikroskopik olarak, solid, tubuler, papiller, kistik ya da karışık yapılar gösterirler (2,4,11-13,16).

Literatür taramalarında, koyunlarda böbrek karsinomlarının biri insidensini (3), diğeri de patolojik bulgularını rapor eden (15) 2 çalışmaya rastlanmış, ülkemizde ise, gerek koyunlarda gerekse diğerevcil hayvanlarda tümörün ne varlığını, ne de patolojisini bildiren herhangi bir kayda rastlanmamıştır. Bu nedenle, bölgemizde ilk defa, bir koyunda rastlanan böbrek karsinomunu takdim etmek, saptanan patolojik

bulguları diğer hayvanların ve insanların böbrek karsinomlarında bildirilen bulgular ile karşılaştırmak ve literatürdeki eksikliği gidermek için, bu çalışma yapılmıştır.

## MATERYAL VE METOT

Çalışma materyali, Elazığ Elet Mezbahası'nda kesilen, 6-7 yaşlarındaki, dişi morkaraman ırkı bir koyuna aitti. Mezbahada postmortem muayeneler sırasında, koyunun sağ böbreğinde bir kitleye rastlanmış ve bütün organları makroskopik olarak muayene edilmiştir. Lezyonlu ve diğer böbrek başta olmak üzere, hayvanın tüm viseral organlarından doku örnekleri alınmış ve % 10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edilmiştir. Hazırlanan parafin blokları 5 mikrona ayarlanmış mikrotomda kesilip, alınan kesitler Hematoxylin-Eosin (HE) ile, gerekli görülenler periodic acid - Schiff (PAS), alcian blue, Prussian blue reaction ve Masson'un trichrom; dondurma kesitleri de Oil Red O yöntemi ile boyanıp (1), ışık mikroskopunda incelenmiştir.

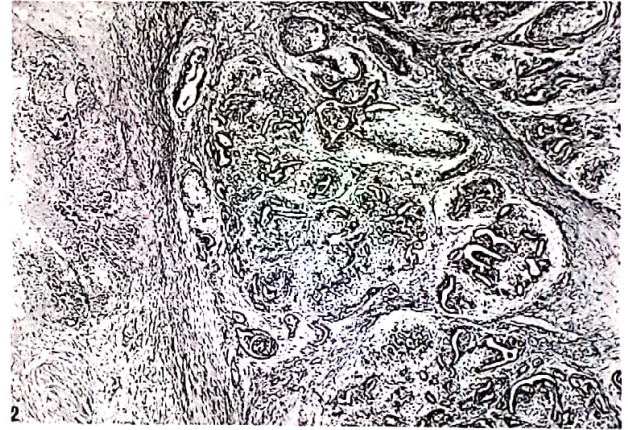
## BULGULAR

Makroskopik olarak, tümör dokusu, sağ böbreğin kranial kutbunda, korteks, medulla ve pelvis renalisine içine alacak şekilde yerleşmiş, 9.20 X 7.90 X 5.30 cm boyutlarında ve 365 g ağırlığında soliter bir kitle idi. Oldukça sert kıvamdaki kitle ovoid, kapsüllü ve çevresindeki atrofik böbrek dokusundan keskin sınırlar ile ayrılmıştı. Kesit yüzü lobüler görünümüne ve açık kahvemsiz renkte olup, yer yer gri ya da açık sarımsı renkte nekroz ve kanama alanları ile bezenmişti (Şekil 1). Tümörlü böbreğe ait arter, ven, lenf damarı, ureter ve vena kava ile sol böbrek ve diğer organlarda metastazlar gözlenmedi.



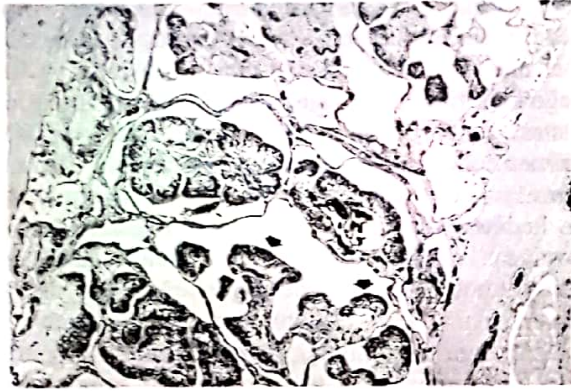
Şekil 1. Tümör kitlesinin kesit yüzünde lobüler görünüm, gri ya da açık sarımsı renkte nekroz ve kanamalar.

Mikroskopik olarak, tümör dokusu solid alanlar daha yaygın olmak üzere, papiller ve tubuler yapılardan meydana gelmişti. Bunlar arasında yer yer kistik yapılar da gözlemlendi. Tümör dokusu ile bitişik böbrek parankimi arasında, oldukça geniş ve yaygın bir biçimde bağ doku alanları vardı. Aynı bağ dokunun, bu alanlardan neoplastik yapı ve sahaların arasına doğru incelmeye kollar halinde uzandığı görüldü. Bu şekli ile tümör dokusu multilobüler görünümde idi. Kesitlerin Masson'un trichrom yöntemi ile yapılan boyamalarında, bu alanlarda kollajen bağ dokunun hakim olduğu tespit edildi (Şekil 2).

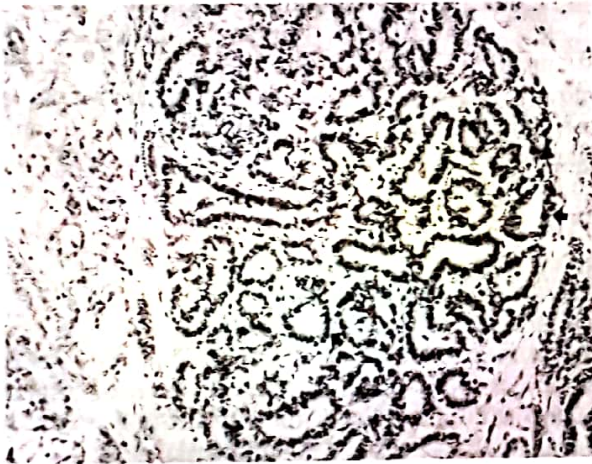


Şekil 2. Tümör dokusunda, neoplastik yapı ve sahaların arasına doğru uzanan yaygın kollajen bağ doku; multilobüler görünüm, Masson Trichrom X 40.

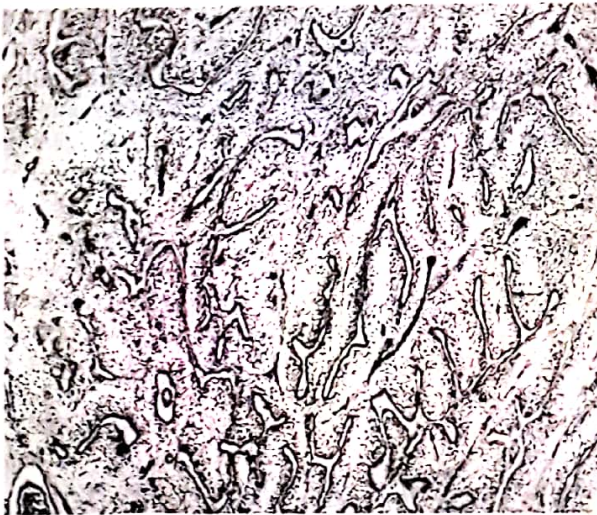
Papiller yapılar ince bir bağ doku üzerine oturmuş, tek katlı epitel ile kaplı değişik büyüklükteki tubuler boşluklar ile bunların lümenlerine doğru uzanan fibropapiller çıkıntılardan meydana gelmişti. Bir veya daha çok sayıda olabilen papiller yapılar (Şekil 3), tubulusların lümenini hemen hemen doldurmuştu. Tümör dokusunda, tubuler yapılar (Şekil 4). solid ve papiller yapılara göre, daha az yaygındı. Bu yapılar, PAS pozitif reaksiyon veren bir bazal membran üzerine oturmuş, epitel hücrelerinden meydana gelmişti. Lümenleri oldukça daralmış ve kollara ayrılmıştı. Bazı alanlarda, tubuler yapılar daha çok labirent (Şekil 5) ya da trabeküler bir görünümü andırıyordu. Papiller ve tubuler yapılar ile birlikte tubulopapiller yapılar da dikkati çekti. Solid, papiller ve tubuler yapıların dışında, tümör dokusunda, lümenleri kolloid benzeri pembemsi, eozinofilik kitlelerle dolu kistik yapılara rastlandı. Bazı kistik ve tubuler yapıların lümenlerinde korpora amilaseumlar vardı. Neoplastik yapı ve sahaları meydana getiren hücreler farklı şekil ve görünümde idiler.



Şekil 3. Tümör dokusunda, papiller yapılar (oklar), HE X 40.

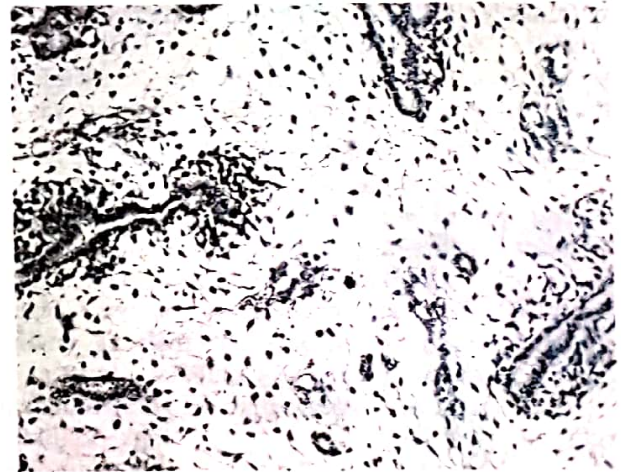


Şekil 4. Tümör dokusunda, tubuler yapılar (oklar), HE X 200.



Şekil 5. Tümör dokusunda, tubuler yapılarda labirent görünüm (oklar), HE X 80.

Bunlardan solid alanlar diferensiyeye olmamış, çok sayıda, şeffaf, sabun köpüğü görünümünde, vakuolleşmiş sitoplazmalı, mekik biçimindeki (clear-cell görünüm) hücrelerden (Şekil 6) ve granüler, eozinofilik sitoplazmalı poligonal hücrelerden; papiller, tubuler ve kistik yapılar ise genellikle iyi diferensiyeye olmuş, bazofilik sitoplazmalı kübik ya da prizmatik hücrelerden meydana gelmişti. Solid alanların büyük bir kısmını oluşturan mekik biçimindeki hücrelerin sitoplazmalarındaki sabun köpüğü görünümündeki vakuollerin, alcian blue ile yapılan boyamalarda, açık mavi renkte pozitif reaksiyon verdiği tespit edildi. Neoplastik hücrelerin çekirdekleri oval veya yuvarlak şekilli olup, genellikle merkezi; sitoplazmaları vakuollü hücrelerde ise eksantrik olarak yerleşmişti. Hücre çekirdekleri veziküler görünümlü, bazofilik ve kromatin ağı dağılmıştı. Şeffaf, vakuoler sitoplazmalı hücrelerde ise kromatin ağı seçilemedi. Solid anaplastik alanlardaki eozinofilik sitoplazmalı granüler hücrelerde ve bunların çekirdeklerinde pleomorfizm ve atipi belirgindi. Çekirdekler oldukça büyük, hiperkromatik ve membranları kalınlaşmıştı.



Şekil 6. Tümör dokusunda, solid alanlarda, yaygın, sabun köpüğü görünümünde, vakuolleşmiş sitoplazmalı, mekik biçimindeki hücreler (clear-cell görünüm, oklar), HE X 200.

Çok çekirdekli tümör dev hücreleri ve mitotik aktivite yaygındı. Tümör stroması damarlardan zengin, hiperemik ve kanamalı idi. Bu alanlar çevresindeki parankimde, yer yer distrofik kalsifikasyonun da şekillendiği, fokal koagülasyon nekrozları saptandı. Kanamalı alanlarda veya çevresinde, genellikle intraselüler olarak, parlak altın sarısı renkte pigmentasyon gözlemlendi. Prussian blue reaction yöntemi ile yapılan boyamalarda, bu pigmentin menekşe rengi görünümünde hemosiderin

olduğu tespit edildi. Tümör dokusunun stromasında bazı venöz kapillar damarlarda tümör invazyonları dikkati çekti. Tümör dokusuna bitişik, özellikle kollajen bağ doku ile çevrili böbrek parankiminde atrofik değişiklikler, geriye kalan parankimde de hafif şiddette lenfosit ve plazma hücresi infiltrasyonları ile karakterize multifokal nonpurulent intersitisyel nefritis tablosu hakimdi.

## TARTIŞMA

Böbrek karsinomları, evcil hayvanlarda, genellikle unilateral olarak lokalize olduğu için (4,8,12), köpeklerde görüldüğü gibi (2,9,12), böbrek yetmezliğinin klinik belirtileri de belirgin değildir. Bu nedenle böbrek karsinomlarına ya mezbahalarda rutin muayenelerde, ya da nekropsiler sırasında, tesadüfi olarak rastlanır (17). Bu durum aynı zamanda, tümörün evcil hayvanlarda insidensinin düşük görülmesinin nedenini de açıklar (15).

Böbrek karsinomlarına karşı hayvanlarda herhangi bir ırk predispozisyonu bilinmemekle birlikte, tümörün erişkin ve yaşlı hayvanlarda gençlere (7,8,11-13,16); erkeklerde de dişilere göre daha sık şekillendiği ileri sürülmektedir (2,4,9). Tümörün görülme yaşı köpek (2,12) ve antilopta (13) 7-8 arasında olup, sığır (11), at (8), kedi (17) ve şempanzede (7) 10 yaşın üzerindedir. İnsanlarda ise tümör 40 yaşından sonra görülmeye başlar, yaş ile paralel olarak tümör riski de artar (10).

Primer böbrek tümörleri orijinine göre; böbrek parankiminin ve pelvis renalisin epitel tümörleri, nefroblastomlar ve mezenkim tümörleri olarak (2); parankimden, korteksten, köken alan tümörler de adenom ve karsinom olarak sınıflandırılmıştır (2,11,18). Hipernefroid, malign nefroid, Grawitz tümörü, renal tubuler karsinom ve clear-cell carcinoma gibi adlar ile de tanımlanan böbrek karsinomları (8,15,18), morfolojik özellikleri ile başta adenomlardan olmak üzere, böbreğin diğer tümörlerinden ve viseral organ tümörlerinin metastazlarından ayırt edilmesi gerekir (6,11). Makroskobik olarak, primer böbrek karsinomları böbreğin bir kutbunda, iyi demarke olmuş (7,9), ekspansif büyümeye eğilimli (2,19) oldukça büyük (2,12,18), soliter (11) veya lobüler (9,19) bir kitle halinde yerleşirler. Bölgesel lenf düğümlerinde, akciğerde ve karaciğerde başta olmak üzere, ekstrarenal metastazlar şekillenir (2,11,16) veya şekillenmeyebilir (7,9,19). Kimi araştırmacılar tarafından (2,14) böbreklerdeki 2 cm çapından daha küçük tümörler adenom; büyük olanları ise karsinom olarak değerlendirilmiş, ayrıca, metastazların, karsinomun büyüklüğü ile ilgili olduğu ileri

sürülmüştür (12,18). Ancak, adenom olarak değerlendirilen 2 cm çapından küçük tümörlerde metastazlar şekillendiği gibi, karsinom olarak değerlendirilen 2 cm çapından daha büyük tümörlerde metastazların görülmediği rapor edilmiştir (11). Primer böbrek karsinomlarında metastazlar daha çok insanlarda (10) ve köpeklerde (2,12) bildirilmiş, at (8) ve kedide (17) de kaydedilmiştir. İngiltere'de 1 yıl boyunca kesilen 4.5 milyon koyunun 4'ünde tespit edilen böbrek karsinomlarının 2'sinde akciğer, mediastinal lenf düğümleri ve karaciğerde metastazlara rastlanmış, 2'sinde ise görülmemiştir (15). Ekstrarenal metastazlar tavşan (4), şempanze (7), deve (19) ve ratlarda (18) kaydedilememiş, 20 böbrek karsinomlu sığırın sadece 1'inde rapor edilmiştir (11). Ekstrarenal metastazlar daha çok hematojen bir yayılma sonucu meydana gelir, bu da böbrek venleri yolu ile olur (10-12). Bu olguda, makroskobik olarak, böbrek venalarında tümör metastazlarına rastlanmamış, ancak, mikroskobik incelemede tümörün stromasındaki çoğu venöz kapillarlarda tümör invazyonları tespit edilmiştir. Bu durum, koyunda, hematojen yayılmaya bir eğilimin olabileceği ve metastazların gelişebileceğini akla getirmiştir.

Benign ve malign tümörlerin kesin tanısı, ancak, tümör kitlesinin immunohistokimyasal (11) veya elektron mikroskobik (16) muayeneleri sonucu ya da tümör kitlesinin ışık mikroskobunda sitolojik veya histolojik özelliklerine bakılarak yapılır (6,14,15,18). Mikroskobik olarak, pek çok araştırmacı tarafından (2,4,11,12,15,19) tümörlerde malignite için kriter kabul edilen bulgulardan; tümör hücrelerinde pleomorfizm, atipi, nükleer hiperkromatizm, yaygın mitotik figürler ve çok çekirdekli dev hücrelerine bu olguda da rastlanmış, bu değişiklikler aynı zamanda, olgunun koyunlarda oldukça az rastlandığı bildirilen (3) adenomlardan ayırt edilmesinde önemli bulgular olarak değerlendirilmiştir. Böbrek karsinomu makroskobik olarak, soliter bir kitle olarak görülmesine karşın (11), gerek kesit yüzünde gerekse mikroskobik bakıda neoplastik yapı ve sahaları birbirinden ayıran yaygın kollajen bağ dokusu nedeniyle lobüler bir görünüme sahip olabilir (2,4,9,11). Lobüler görümlü böbrek karsinomlarında mikroskop sahası uniformite göstermez, aynı sahada yan yana farklı neoplastik yapı ve alanlar veya bunların kombinasyonları görülebilir (2,4,11,16). Tümör daha çok solid, tubuler ve papiller yapılardan meydana gelir (2,12,13,19). Bunun yanında, solid - tubuler (16), solid - papiller (4), solid - kistik (18) ya da bu olguda görüldüğü gibi, solid, papiller, tubuler ve kistik yapıların birlikte şekillendiği miks transformasyonlar şekillenebilir (2,9,11). Tümörün mikroskobik yapısını, koyunlarda, daha çok

sabun köpüğü görünümünde, vakuolleşmiş sitoplazmalı hücrelerin hakim olduğu solid alanlar ile iyi diferensiyel olmuş, genellikle bazofilik sitoplazmalı kübik ya da prizmatik hücrelerin oluşturduğu papiller yapılar meydana getirir (15). Bu olguda da tümör dokusunu benzer mikroskobik görünümlü hücrelerin oluşturduğu solid alanların ve papiller yapıların meydana getirdiği tespit edildi. Ayrıca, olguda, inek (11,15), deve (19) ve köpeklerin (2,9,12) böbrek karsinomlarında bildirilen tubuler ve kistik yapılara da rastlandı.

Sığırlarda endometriyumun adenokarsinomu böbreklerde metastazlara yol açabilen tümörlerin başında gelir. Ancak, tümörün böbrek metastazlarında papiller yapılar şekillenmez, korpora amilaseumlar da gözlenmez (11). Köpeklerde de bildirilen (12), sığırlarda (11) ise böbrek karsinomlarının tanısında önemli bir bulgu olarak değerlendirilen tubuler ve kistik yapıların lümenlerindeki korpora amilaseumlar, kolloid benzeri eozinofilik kitleler ve kanamalı alanlardaki hemosiderin pigmentasyonu bu olguda da saptanan benzer bulgulardır. Böbreklerde bu değişiklikler görüldüğünde, meningioma, ovaryumun seröz papiller tümörleri (psammoma karsinom) ve tiroid bezinin papiller karsinomu göz önünde bulundurulmalıdır (11). Koyunlarda en sık şekillenen tümörler lenfosarkomlardır, bunu akciğer, deri, karaciğer ve bağ doku tümörleri izler (3,5). Ayrıca, böbreklerin dışındaki viseral organlarda daha çok metastazlara yol açabilen bu tümörlerin böbrek metastazlarında sabun köpüğü görünümünde, vakuolleşmiş sitoplazmalı hücrelere (clear-cell görünüm) rastlanmaz (15). İnsanların böbrek

karsinomlarının tanısında önemli bir bulgu olarak kabul edilen (20), bu çalışmada da mikroskop alanlarını yaygın bir biçimde kaplayan clear-cell görünüm koyun (15), köpek (9), şempanze (7) ve sığırlarda (11,15,16) da bildirilmiştir. Kimi araştırmacılar tarafından, bu hücrelerin yağ dejenerasyonuna veya hidropik dejenerasyona uğradığı (14) ya da hücrelerin sitoplazmasındaki vakuollerin glikojen ve yağ damlacıkları olduğu (7) veya alcian blue ile pozitif reaksiyon veren mukopolisakkaritler olduğu bildirilmiştir (9). Bu çalışmada, rutin boyamalarda, parlak, sabun köpüğü görünümü veren vakuollerin, sözü edilen özel intraselüler dejeneratif değişikliklerden (7,9,14) hangisine ilgili olabileceği üzerinde durulmuştur. Mikroskobik görünümü ile hidropik dejenerasyondan ayrılan vakuollerin, dondurma kesitlerinin Oil Red O ile yapılan boyamalarında yağ damlacıkları olmadığı tespit edilmiş, alcian blue ile yapılan boyamalarında ise pozitif reaksiyon verdiği görülmüştür.

Sonuç olarak, bölgemizde ilk defa, 6-7 yaşlarındaki dişi bir koyunda, unilateral olarak, böbrek karsinomuna rastlanmış; tümör kitlesinin makroskobik ve mikroskobik özellikleri tanımlanmış; elde edilen bulgular hayvanların ve insanların böbrek karsinomlarında bildirilen bulgular ile karşılaştırılmıştır.

#### Teşekkür

Olguyu tarafımıza bildiren, Elazığ Elet Mezbahası Veteriner Hekimi sayın Hasan DEMİR'e teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

1. Bancroft JD and Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 3<sup>th</sup> ed., London, Churchill Livingstone, 1990.
2. Baskin GB and DePaoli A. Primary Renal Neoplasms of the Dog. Vet Pathol., 1977; 14: 591-605.
3. Bastianello SS. A Survey on Neoplasia in Domestic Species Over a 40-year Period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. II. Tumours Occuring in Sheep. Onderstepoort J. Vet. Res., 1982; 49: 205-209.
4. Carlton WW and Dietz JM. Two Renal Tumors in Cottontail Rabbits (*Sylvilagus Floridanus*). Vet. Pathol., 1977; 14: 29-35.
5. Cotchin E. Tumors of Farm Animals: A Survey of Tumors Examined at the Royal Veterinary College, London, During 1950-60. Vet. Rec., 1960; 72: 816-822.
6. Fisher ER and Horwat B. Comparative Ultrastructural Study of so-called Renal Adenoma and Carcinoma. J. Urol., 1972; 108: 382-386.
7. Greenwood AG, Lowe JW and Gaunt L. Renal Carcinoma in a Chimpanzee (*Pan troglodytes*). Vet. Rec., 1995; 137: 380-381.
8. Haschek WM, King JM and Tennant BC. Primary Renal Cell Carcinoma in Two Horses. JAVMA, 1981; 179: 992-994.
9. Jabara AG. Three Cases of Primary Malignant Neoplasms Arising in the Canine Urinary System. J.Comp. Path., 1968; 78: 335-339.
10. Kaufman JJ and Whius MM. Tumors of the Kidney. Curr. Prob. Surg., 1966; Feb: 3-14.
11. Kelley LC, Crowell WA, Puette M and et al. A Retrospective Study of Multicentric Bovine Renal Cell Tumours. Vet Pathol., 1996; 33: 133-141.