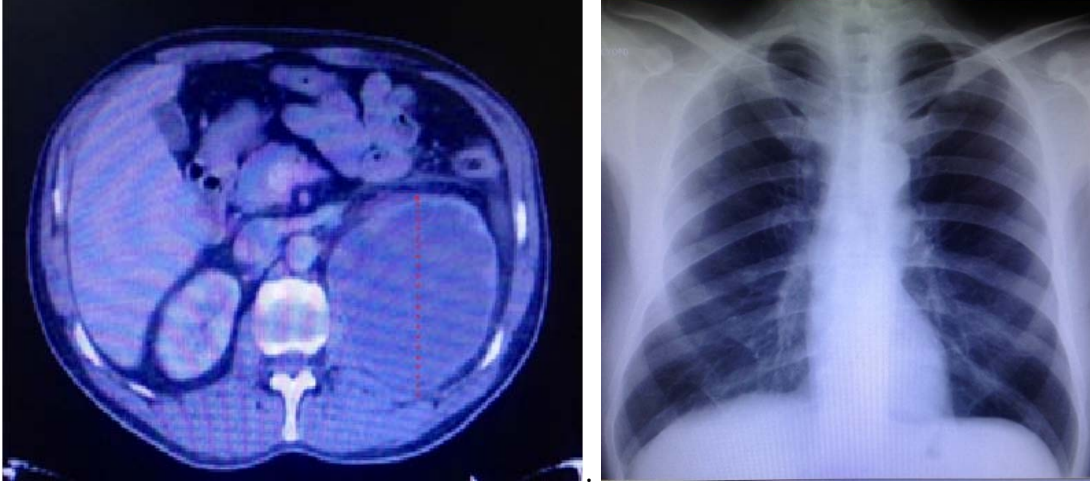


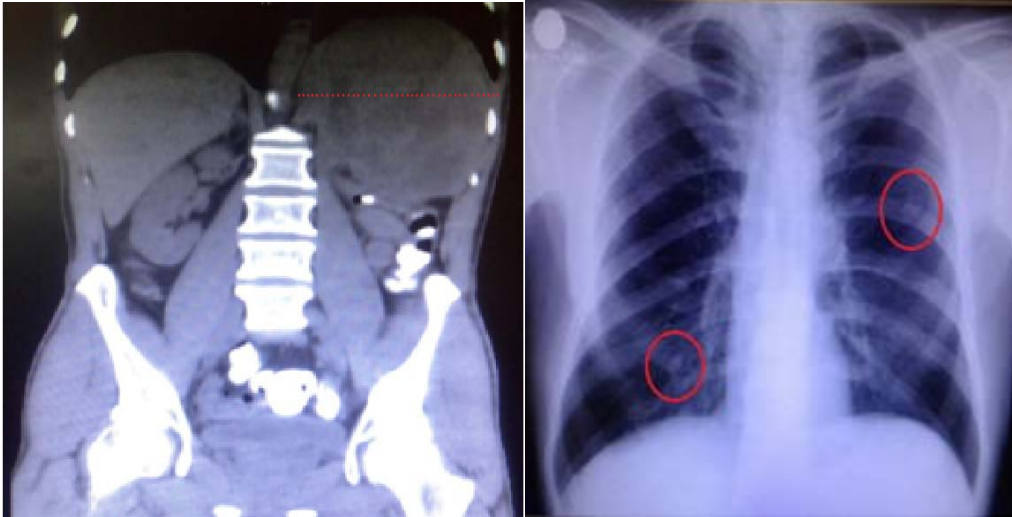
## OLGU 1:

47 yaşında erkek hasta, üç aydır olan sol yan ağrısı, ateş ve idrarda kanama şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Son üç aydır dış merkezde idrar yolu enfeksiyonu tedavisi aldığını belirtiyordu. Hastanın tıbbi anamnezinde 30 paket/yıl sigara kullanımını dışında özellik yoktu. Beden kitle indeksi (BMI):24 hesaplandı. Fizik muayenede batın sol üst kadranda derin palpasyon ile ele gelen kitle saptandı. Ateş 38,5 derece ve solda kostovertebral açı hassasiyeti pozitif görüldü. Yapılan tetkiklerinde BUN:15 mg/dl, Kre:0,7 mg/dl, Albumin:2,6 g/dl, Glukoz:98 mg/dl, HbA1C: %5,4, Hb:14,2 gr/dl, WBC:21000 CRP: 11 mg/dl, ALP:62 U/L, Ca:9,5 mg/dl, LDH:152 U/L görüldü. Tam idrar tahlilinde mikroskopik hematüri ve piyüri vardı. İdrar ve kan kültüründe siprofloksasine duyarlı 100000 E.coli üremesi oldu. Yapılan kontrastlı tüm batın CT 'de sol böbrek üst polde, uzun çapı 13 cm ölçülen, , cidarı kontrast tutan ortası nekrotik RCC / abse şüpheli kitlesel lezyon görüldü (Resim 1). Lezyon, perinefrik yağlı dokuya uzanım gösteriyor ancak renal ven veya dallarına uzanım göstermiyordu. Hastanın preop çekilen akciğer grafisi normal sınırlardaydı, metastaz yönünde şüpheli bulgu yoktu (Resim 1). Hastaya RCC ön tanısı ile 10 günlük ıv siprofloksasin tedavisi sonrası idrar ve kan kültürü steril olduğunda laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) yapıldı. Patoloji sonucu nükleer grade 3-4 olan, clear cell tip RCC geldi. Tümör böbrek kapsülünü ve perirenal yağlı dokuları invaze etmişti. Ancak renal pelviste, ureter ve renal vende cerrahi sınır temizdi (pT3a). Tümörlü dokuda yaygın nekroz ve hemoraji vardı. Ayrıca çıkarılan spesimde sol adrenal dokusu da mevcuttu ve kanser invazyonu yoktu. Hastaya bu haliyle postop 4. haftada kontrol planlandı ancak hasta takibe 3 ay boyunca gelmedi. Hasta operasyondan 3 ay sonrasında karın ağrısı ile polikliniğe başvurduğunda 14 kilo kaybı ve halsizlik şikayetleri mevcuttu. Yapılan tüm batın CT 'de sol böbrek lojunda uzun çapı 21 cm olan kitlesel lezyon saptandı (Resim 2). Ayrıca akciğerde 2 adet metastatik lezyon görüldü (Resim 2). Bu aşamada hastalık artık sistemik kabul edildi, cerrahi düşünülmedi ve hasta medikal onkolojiye yönlendirildi.

**Resim 1:** Olgu 1, sol böbrek üst polde, uzun çapı 15 cm ölçülen, cidarı kontrast tutan RCC / abse şüpheli kitlesel lezyon ve hastanın preop çekilen, normal sınırlarda kabul edilen, metastaz bulgusu olmayan akciğer grafisi



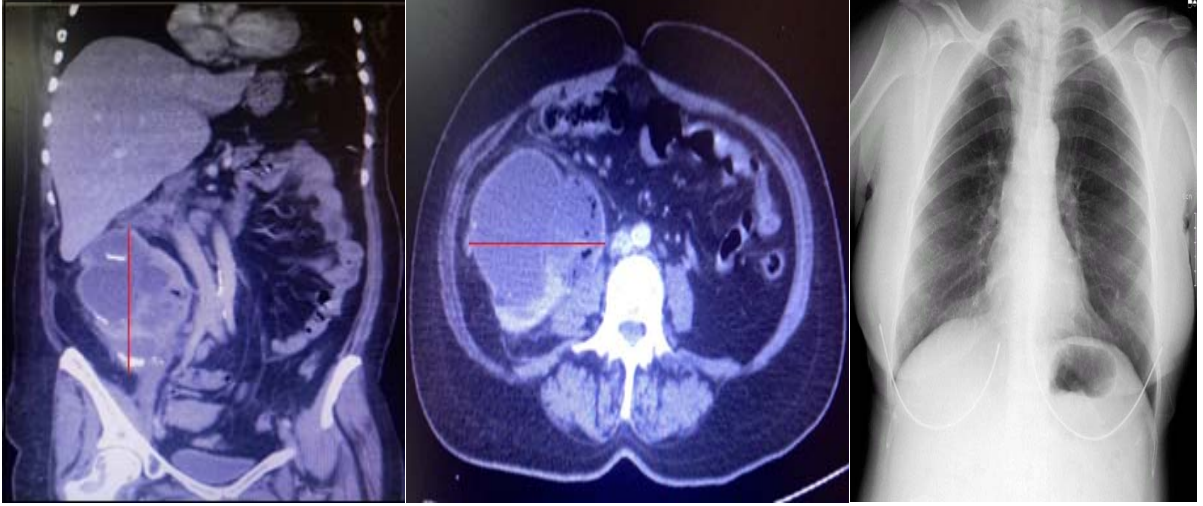
**Resim 2:** Olgu 1, postop 5. ayda çekilen tüm batın CT; sol böbrek lojunda uzun çapı 21 cm ölçülen cidarı heterojen kitlesel lezyon ve postop 5. ayda çekilen akciğer grafisi; 2 adet metastatik lezyon



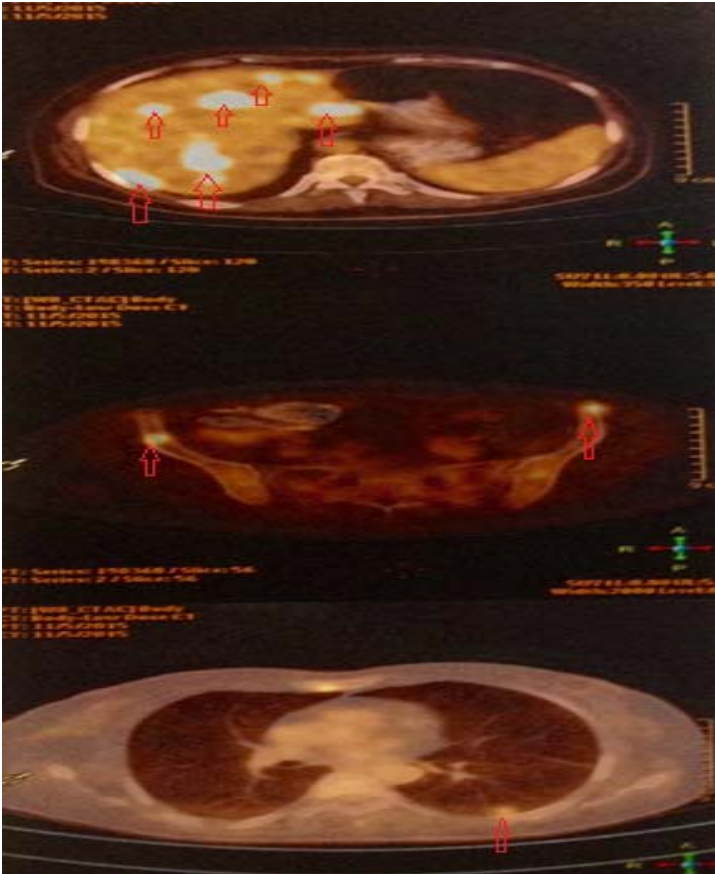
## OLGU 2:

58 yaşında kadın hasta ateş ve sağ yan ağrısı ile başvurduğu acil serviste değerlendirildi. Özgeçmişinde 40 paket/yıl sigara kullanımı ve 10 sene önce sağ açık böbrek taşı ameliyatı mevcuttu. Hastanın detaylı anamnezinde son 1 yıl içerisinde biri dış merkezde hospitalizasyon gerektiren 2 adet pyelonefrit atağı mevcuttu. Ek bir sistemik hastalığı yoktu. BMI:27 hesaplandı. Fizik muayenede batın sağ üst kadranda derin palpasyonla hassasiyet ve sıcaklık artışı mevcuttu. Ayrıca yine sağ tarafta kostovertebral açığı hassasiyeti pozitif görüldü. Ateş 38,7 derece idi. Acil serviste yapılan tetkiklerinde BUN:19 mg/dl, Kre:0,8 mg/dl, Albumin:2,4 g/dl, Glukoz:91 mg/dl, HbA1C: %5,7, Hb:10,2 gr/dl, WBC:19000, CRP: 23 mg/dl, ALP:60 U/L, Ca:9,2 mg/dl, LDH:142 U/L görüldü. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı ile yatırılan hastanın idrar ve kan kültüründe ertapenem duyarlı 100000 E.coli üremesi vardı. Yapılan tüm batın BT 'de sağ böbrek boyutlarında artış, böbrekte, içerisinde hava imajları ve dens kalsifiye imajlar bulunan kaliektaziler görüldü. Ayrıca yine sağ böbrek alt pol komşuluğunda içerisinde düzensiz sınırlı dens kalsifik alanlar bulunan 48x73 mm boyutlu yumuşak doku dansitesinde lezyon görüldü (Resim 3). Hastanın preop çekilen akciğer grafisi normal sınırlardaydı, metastaz yönünde şüpheli bulgu yoktu (Resim 3). Ön planda böbrek tümörü / abse düşünüldü ve hastaya 10 günlük iv ertapenem tedavisi sonrası idrar ve kan kültürü steril olduğunda LRN yapıldı. Patoloji sonucu glandüler ve sarkomatöz differansiasyon alanları gösteren, renal pelvis kaynaklı high grade TCC geldi. Ayrıca tümör renal kapsül, perinefrik yağlı dokular, renal sinüs, gerato fasyası ve renal vene invazyon gösteriyordu (pT4). Tümörlü dokuda yaygın nekroz ve hemoraji vardı. Spemenin tümörsüz kısımlarında ise kronik piyelonefrit görüntüsü mevcuttu. Hastanın postop 4. haftada çekilen PET-CT 'sinde sağ nefrektomi lojunu tamamen dolduran malign karakterde kontrast tutulumu olan kitlesel lezyon görüldü. Ayrıca hastada karaciğerde, her iki iliak kemiklerde, sol akciğer alt lobunda ve sol supraklavikuler alanda multipl metastatik tutulumlar izlendi (Resim 4). Bu aşamada hastalık artık sistemik kabul edildi, cerrahi düşünülmedi ve hasta medikal onkolojiye yönlendirildi.

**Resim 3:** Olgu 2, sağ böbrek alt pol komşuluğunda içerisinde düzensiz sınırlı dens kalsifik alanlar bulunan 48x73 mm boyutlu yumuşak doku dansitesinde lezyon ve hastanın preop çekilen, normal sınırlarda kabul edilen, metastaz bulgusu olmayan akciğer grafisi



**Resim 4:** Olgu 2, postop 4. haftada çekilen PET-CT 'de karaciğerde, her iki iliak kemiklerde, sol akciğer alt lobunda multipl metastatik tutulumlar



## TARTIŞMA:

Sigara kullanımı, yüksek kalorili diyet, diyabet, obezite ve fiziksel aktivite yetersizliği böbrek tümörü gelişimi için birer risk faktörü olarak tanımlanır. Kronik enflamasyon ve irritasyonun tümör gelişimine katkıda bulunabildiği ve böbrekte değişik kanser tiplerine neden olabildiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının literatürde RCC komplikasyonu olarak PN gelişen diabetik bir hastayı bildirdikleri bir çalışmaları mevcuttur. E. coli ve Klebsiella pneumoniae gibi enterobakter ailesinden mikroorganizmalar bu vakada izole edilmiştir. Yüksek doku glukoz seviyeleri, kansere bağlı immun sistem defekti ve bozulmuş doku perfüzyonu ile malignite zemininde abse formasyonu oluşumu çok olasıdır. Üriner sistem enfeksiyonu olan olguların yaklaşık %70-80 'inde etiolojide E.coli olduğu bilinmektedir. Bizim vakalarımızın her ikisinde de şaşırtıcı olan, hastaların diabetik olmamaları, normotansif olmaları ve BMI'lerinin 30 'dan küçük olması idi. Her iki hastanın da hem kan hem de idrar kültürlerinde E.coli üremiştir. Ancak her ikisinin de yoğun sigara kullanım anamnezi olması dikkat çeken önemli bir diğer nokta idi. Sigara kullanımı ve böbrek kanseri arasında doğrudan ilişki olduğu geniş meta analiz çalışmalarında kanıtlanmış bir gerçektir. Ayrıca sigara dumanına maruz kalma hikayesi bile bu yönde suçlanabilmektedir. Literatürde Kantor ve arkadaşlarının ilginç bir çalışması yer almaktadır. Mesane kanseri üzerine yapılan bu geniş tabanlı çalışmada mesane enfeksiyonu durumunda sigara ile ilişkili karsinojenlerin idrardan mesane epiteline penetrasyonunun daha kolay olabileceğinden bahsedilmiştir. Benzer bir durum olarak sigara içicilerinin idrarındaki karsinojenlerin böbrekteki enflamasyon zemininde böbrek tümörü gelişimine de katkı sunmaları çok olasıdır. Ayrıca üriner sstem enfeksiyonu olan olguların idrarında, bir karsinojen prekürsörü olan nitrozaminlerin daha yüksek seviyede olduğu bilinmektedir. Sigara ile ilişkisi de yüksek olan bu nitrozaminlerin RCC gelişiminde rolü olduğu kimi hayvan deneyleri ile de kanıtlanmıştır.

Önemli bir diğer nokta da kronik böbrek taşı hastalığı olanlarda TCC ve RCC görülme olasılığının daha fazla olmasıdır. Böbrek taşına bağlı non fonksiyone böbrek nedeniyle nefrektomi yapılan hastalarda tümör görülmesi üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Literatürde de belirtildiği üzere nonfonksiyone böbreklerde nefrektomi yapılmadan malign – benign ayrımı oldukça zordur. Yeh ve arkadaşları 2007 yılında, taş ve kronik enfeksiyona bağlı nonfonksiyone böbrek nedeniyle nefrektomi yaptıkları 47 hastalık bir çalışma bildirmişlerdir. Bu çalışmada hastaların sadece % 15 'inde preoperatif görüntülemelerde tümör şüpheli odak olmasına karşın, nefrektomi sonrası hastaların yaklaşık % 51'inin

patolojisinde malignite bulguları saptanmıştır. Bulardan 17 tanesi TCC, 5 tanesi RCC ve 1 tanesi de epidermoid karsinom olarak raporlanmıştır. Benzer birçok çalışmada da üriner sistem enfeksiyonu ve böbrek tümörü oluşumu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kimi araştırmacılar bu iki parametre arasında doğrudan bir ilişki olduğunu savunurken; kimileri de doğrudan bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir. McLaughlin ve arkadaşlarının Minnesota'dan bildirdikleri bir çalışmalarında her iki cinsiyet için hastaların yaş, sigara kullanım öyküsü ve BMI ayarlamaları yapıldıktan sonra kronik böbrek enfeksiyonunun RCC gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu iddaa edilmiştir. Benzer sonuçlu bir diğer geniş vaka serisi olan çalışma da kuzey California'dan bildirilmiştir. Diğer taraftan bu çalışmaların aksine kronik böbrek enfeksiyonu ve RCC gelişimi arasında ilişki olmadığını savunan geniş ölçekli çalışmalar da vardır. Avustralya'dan bildirilen bir çalışmada ise kronik böbrek enfeksiyonu ile RCC arasında ilişki bulunmamasına rağmen, TCC arasında bir ilişki olabileceği bildirilmiştir. Görüldüğü üzere bu güne kadarki bilgilerimizle böbrekteki karsinogenez üzerinde bakterial enfeksiyonun etkisi olup olmadığı fikri tartışmalıdır. Çünkü bu durumun moleküler tabanları henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Bir teoriye göre enfeksiyon durumunda oluşan oksijen radikalleri ve nitrojenin DNA hasarı oluşmasına katkı sunabileceği ifade edilmektedir. Aynı zamanda bakterial enfeksiyon durumunun hücre proliferasyonu üzerinde etkileri olduğu da öne sürülmektedir. Bu etkilerin bakterial toksinlerin direkt olarak hücre için sinyal iletim yollarını etkilemesi ve konak hücrenin apoptozisinin engellemesi üzerinden olabileceği düşünülmektedir. İlgi çekici olarak, bir çalışmada üropatojen olan çok sayıda E. Coli alt tipinin ürettiği cytotoxic necrotizing factor'ün, fare fibroblastlarında cyclooxygenase-2 enzim seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Cyclooxygenase-2 enzimi, birçok insan kanserinde tümör invazyon yeteneği ile ilişkili olan bcl-2 'yi overexpresse etmesi ve hücre apoptozisini baskılaması ile bilinen ilgi çekici bir enzimdir. Kimi hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda bu enzimin RCC gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Bizim bu çalışmada sunduğumuz 2 numaralı olgumuzda kronik taş hastalığı anamnezi vardı. Ayrıca her iki olguda gördüğümüz kronik piyelonefrit durumu ve kültürde saptanan E.coli mikroorganizması da önemli bir diğer noktaydı. Bu aşamada primer malignite zemininde mi abse formasyonunun geliştiği; yoksa kronik taş hastalığı ve enfeksiyon durumunun mu kanser gelişimine zemin hazırladığı tartışmaya açık bir konudur.

Böbrek tümörlerinde metastaz, genellikle hematojen ve lenfojen şekilde olur. Tipik olarak metastazın en sık görüldüğü yerler akciğer, kemik, rejional lenf nodları, karaciğer ve beyindir. Ortalama %25 - 30 hastada tanı konulduğu anda hastalık metastatiktir. Biz yukarıda

anlattığımız mekanizmalara ek olarak, kronik piyelonefrit ve abse formasyonu sonrasında organlardaki doğal bariyerlerin de zarar görmesinden dolayı metastaz oranlarının daha yüksek olabileceğini düşünürüz. Kaldı ki mevcut hastalarımızın anamnezi dikkate alındığında karsinogenezin başlama zamanı hakkında tam fikir edinilememekle birlikte gerek mevcut enfeksiyon kliniğinin radyolojik görüntülemenin niteliğini bozması gerekse de karsinogenez sonrası hızlı progresyonda rol oynayabileceği şüphesizdir. Bu durumun sunduğumuz her iki olguda da ileri evre, erken nüks ve metastazları açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

**Dr. Çağlar Yıldırım**

**Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi**