

T.C
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

PROSTAT KANSERİNDE TEŞHİS VE TAKİPTE ÜRİNER
OBSTRÜKSİYONA YAKLAŞIM

UZMANLIK TEZİ
DR. OĞUZCAN ERBATU

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. TALHA MÜEZZİNOĞLU

MANİSA 2021

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde, bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalandığım, bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Talha Müezzinoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince mesleğimize ve hayata dair bilgi ve tecrübelerinden her anımda yararlandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Bilal-i Habeş Gümüüş, Sayın Prof. Dr. Talha Müezzinoğlu, Sayın Prof. Dr. Gökhan Temeltaş ve Sayın Doç. Dr. Oktay Üçer'e teşekkür ederim.

Beraber çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum meslektaşlarım, Dr. Alican Albaz, Dr. Oğuzhan Kutalmış Özer, Dr. Yunus Erol Bozkurt, Dr. Caner Buğra Akdeniz, Dr. Osman Umur Başaran, Dr. Mehmet Özbay, Dr. Mehmet Sinay Ünver, Dr. Ali Nofel Adilov, Dr. Murad Mammadzada, Dr. Okan Yiğit, Dr. Muhammet Bilmiş ve Dr. Anıl Gençoğlu'na teşekkür ederim.

Bu süreçte birlikte çalışma şansına eriştiğim Manisa Celal Bayar Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda görevini sürdüren tüm hemşire ekibine, sekreter ve servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde desteklerini hiç esirgemeyen sevgili babam Hasan Oğuz Erbatu'ya, annem Türkay Eriş'e, kardeşim Cansu Erbatu'ya ve adlarını anamadığım tüm aile fertlerime teşekkür ederim.

Sevgili hayat arkadaşım, eşim Dr. Ecem Erbatu'ya sevgisi, anlayışı, hoşgörüsü ve tüm desteği için teşekkür ederim.

Dr. Oğuzcan Erbatu
Manisa, 2021

İçindekiler

Sayfa No

Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Prostat Kanseri.....	2
Metastatik Prostat Kanserinde Tedavi.....	5
Obstrüktif Üropati.....	6
Gereç ve Yöntem.....	10
Bulgular.....	13
Tartışma.....	22
Sonuç ve Öneriler.....	31
Özet.....	33
Summary.....	34
Kaynaklar.....	35

Tablo Listesi	Sayfa No
Tablo 1: Genel Veriler.....	12
Tablo 2: Tüm Gruplarda Hidronefroz.....	15
Tablo 3: Tanıda Hidronefroz.....	16
Tablo 4: Tanıda ve Takipte Hidronefroz Özellikleri.....	17
Tablo 5: Odds Oranı.....	20
Tablo 6: Takipte Hidronefroz.....	21



Giriş

Prostat kanseri artan ortalama ömür beklentisi, gelişen tıp uygulamaları ve bu uygulamalara ulaşımında sağlanan artış ile, erkeklerde görülme ve tedavi sıklığı giderek artan bir kanser türüdür. Hem ortalama ömrün artması hem de teşhisi daha erken evrelerde konan prostat kanserli hastalarda tedavi seçeneklerindeki artış, ileri evre prostat kanserini de giderek artan oranlarda günlük pratiğimizin bir parçası yapmaktadır. Özellikle tedavi ve takipte ya da ileri evrede teşhisi konan prostat kanserli hastalarda, hastalığın doğası ile uyumlu kimi komplikasyonlar görülmektedir. Bu klinik çalışma sözü edilen komplikasyonlardan öncelikle obstrüktif üropati (OÜ) üzerinde durmaktadır. OÜ temelde üriner sistemin farklı yerlerinde, farklı sebeplerle idrar akımını azaltacak ya da tamamen engelleyecek şekilde tıkanıklık gelişmesi olarak tanımlanır. Prostat kanseri de hastalığın doğası gereği, özellikle de ileri evre hastalıkta, üriner sistemde akışı engelleyecek, bahsedildiği şekilde OÜ oluşturacak şekilde ilerleyen bir hastalıktır. Oluş mekanizmasına ve yerine göre değişmekle beraber bu durum takip ve müdahale gerektiren, hayat kalitesi ve hastalık takibinde önemli yer tutan bir durumdur.

Hem ileri evre prostat kanseri hem de OÜ için literatürde tanımlanan yeni tedavi kombinasyonları ve takip önerileri mevcuttur. Daha önce de bahsedildiği üzere yeni tedavi seçenekleri ve giderek artan ömür süreleri ile bu iki klinik durumun ilişkisini tekrar araştırmayı, kabul gören kimi bağıntıları tekrar sorgulamayı gerekli kılmıştır. Çalışmada ileri evre prostat kanserli hastalarda gelişen OÜ ile bu hastaların yaşı, renal fonksiyonları, üriner enfeksiyon oranları, prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, patolojik ve klinik evreleri, kanser tedavilerine yanıtları, yeni tedavilere duyulan ihtiyaç oranları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu ilişkiler araştırılarak, özellikle ileri evre prostat kanserinde saptanan OÜ'nün, kanser ve hasta özellikleri ile ilişki aranmıştır. Ayrıca OÜ için hem organ fonksiyonlarını hem de hayat kalitesini koruyucu yöntemlerin seçiliminde güncel ve istatistiksel olarak kanıtlanmış doğrular aranmıştır.

Genel Bilgiler

Prostat Kanseri

Güncel literatürde prostat kanseri erkeklerde teşhis konulan en sık ikinci kanser türüdür ve gelişmiş ülkelerdeki insidansı, artmış yaşam beklentisi ile uyumlu olacak şekilde daha yüksektir (1). Aile öyküsü ve etnik köken ile ilişkisi doğrulanmış olup, genetik yatkınlığı olanlarda daha erken ve daha agresif seyrettiği gösterilmiştir (2). Yine bir başka çalışmada erkeklerde yaşam boyunca bu kanser tipine yakalanma oranı %17 bulunmuş olup, yaş ilerledikçe risk de artmaktadır (3). Prostat kanseri teşhisi konulmamış ve ölüm sebebi prostat kanseri olmayan erkeklerde yapılan otopsi serilerinde saptanan yüksek oranları sebebi ile, toplumdaki prostat kanseri olgularının bir kısmının sessiz seyrettiği ve hayat kalitesi ile süresine etkisinin, kimi diğer kanserlere oranla düşük olduğu düşünülmektedir (4). PSA'nın rutin olarak kullanıma girmesi ile, prostat kanseri insidansı, bu kanser tipinin teşhis, tedavi, takip ve alt gruplarına olan ilgi ve uygulamalar artmıştır (5).

Diğer organ türlerinde de olduğu gibi histopatolojik olarak prostat adeno-kanser tanısı klinik kullanımda çoğunlukla biyopsi ile konmaktadır. Eşlik eden görüntüleme yönteminin tipi, kaç parça numune alındığı, kullanılan anestezi türü ve uygulamanın yapıldığı anatomik bölge farklılıklarına göre ayrılmış olmak üzere birden fazla biyopsi tipi mevcuttur. Kimi çalışmalar biyopsinin sadece teşhis koymada değil, alınan kor sayısı ve kanser pozitif kor yüzdesinin, uzak metastaz, kansere spesifik ve genel sağkalımda etkili prediktörler olduğunu da göstermiştir (6). Orijinal olarak kanser skorlamasında histopatolojik özelliklerine ve görülme yoğunluklarına göre, iki kısımlı bir evreleme olan 1 ve 5 arasında skorlanan Gleason kullanılmaktaydı. Önce 2005 ardından 2014 yıllarında olmak üzere skorlama üzerinde yapılan değişiklikler ile Gleason 1 ve 2 kullanımdan çıkarılmış olup, 1'den 5'e kadar olan ISUP (International Society of Urological Pathology) güncel uygulamaya girmiştir (7).

Prostat kanserli hastalar her ne kadar güncel kılavuzlarla evreleme ve derecelendirme açısından net sınırlarla ayrılmış olsa da günlük klinik uygulamalarda da görülebileceği üzere, heterojen bir hasta grubudur. Yine de doğru teşhis koyma ve devamında da doğru tedavi ve takip yöntemleri için temel sınıflandırma parametreleri aktif olarak kullanılmaktadır. Dolayısı ile hastalığın öncelikle T (primer tümör), N (pelvik lenf nodu), M (uzak metastaz) sınıflaması yapılmalıdır (8). Bu sınıflama kullanılarak hastalık öncelikle lokalize olan ve olmayan olarak ayrılmaktadır.

Lokalize hastalık ilk olarak 'düşük', 'orta', 'yüksek' risk ve 'lokal ileri' olarak ayrılmaktadır. Bu ayırmda PSA (ng/mL), dijital rektal muayene ile saptanmış T evresi, Gleason/ISUP skoru kullanılmaktadır (8). Düşük risk için hem 10 ng/mL'den küçük PSA değeri, hem ISUP 1 patolojik değerlendirme hem de klinik olarak T1-2a saptanmış hasta olması gerekmektedir. 10-20 ng/mL arasında saptanan PSA, ISUP 2 ya da 3 saptanması ya da klinik olarak T2b olma özelliklerinden birisi dahi saptansa hastalık orta risk olmaktadır. Yüksek risk teşhisi ise 20 ng/mL'den büyük PSA, ISUP 4 ya da 5 ile klinik T2c özelliklerinden herhangi biri saptanması durumunda konmaktadır (8). Bir kısım hasta ise 'lokal ileri' grubuna girmektedir. Lokal ileri teşhisi için herhangi bir PSA ve ISUP değeri ile klinik T3-4 ya da N(+) hastalık saptanması gerekmektedir (8). Yüksek riskli prostat kanseri tanıda yaklaşık %15 hastada görülmekle beraber, bu grup hastalığın heterojen bir sınıf olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca yine bu grupta lokal ya da sistemik rekürrens riski ile, prostat kanserinden ya da kanser semptomundan hayatını kaybetme ihtimali de diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksektir (9).

Tanımlama			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA < 10 ng/mL ve GS < 7 (ISUP evre 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP evre 2/3) veya cT2b	PSA > 20 ng/mL veya GS > 7 (ISUP evre 4/5) veya cT2c	Herhangi PSA herhangi GS (herhangi ISUP evresi) T3-4 veya cN+
Lokalize			Lokalize ileri

GS = Gleason skoru, ISUP = International Society for Urological Pathology (Uluslararası Ürolojik Patoloji Cemiyeti); PSA = prostat-spesifik antijen.

Hastanın yaşam beklentisi 10 yılın üzerinde ise, düşük risk grubundan sınırlı bir hasta grubuna 'Aktif İzlem' yaklaşımı uygulanabilmektedir (10). Bu yaklaşım, aşırı tedaviyi ve tedavi toksisitesini önleme-geciktirme temelli bir uygulama olmakla beraber nihai olarak küratif tedavi seçeneklerine planlı geçiş yapılacak şekilde düzenlenmektedir. Yaşam beklentisinin 10 yılın altında olduğu her risk grubundan hasta ise, palyatif ve semptomatik tedavilerin önde olduğu 'Bekle ve Gör' yöntemi ile izlenebilmektedir. Bu iki tip yaklaşım için de her hasta için ayrıntılı bir risk sınıflaması yapılmalı, hastanın ve hekimin beklentileri planlanmalı, ortak karar verilmelidir (10).

Radikal prostatektomi uygun olan her hasta tipi ve evresinde, pelvik organ fonksiyonları korunarak, veziküretal anastomoz yapılarak, prostatın kapsül de intakt ve dahil olacak şekilde, seminal veziküller ile beraber tamamen çıkarılması işlemidir (11). Perineal ve retropubik olmak üzere anatomik yaklaşım olarak ikiye şekilde uygulanabilir. Cerrahi yöntem olarak ise açık, laparoskopik ve robot yardımlı olmak üzere üç tipi vardır. Risk sınıflamasına göre çeşitli seviyelerde yapılan lenf nodu diseksiyonu ise hem doğru evreleme hem de prognozda önemli yere sahiptir (12). Definitif tedavi seçeneklerinden olan radyoterapi de uygun hasta grubuna küratif amaçla önerilmektedir (13).

İleri evre prostat kanseri için hormonoterapi (androjen deprivasyonu) birden fazla yöntemle sağlanabilmektedir. Bunlar testiküler androjenlerin salınımının medikal ya da cerrahi olarak engellenmesi ya da reseptör seviyesinde antiandrojen mekanizmalar kullanan ilaçların kullanımıdır (14). Testosteron düşürmeye yönelik (kastrasyon) tedavilerde, görece daha eski çalışmalar kastre testosteron seviyesini 50 ng/dL'nin altı olarak belirlemişlerdir. Biyokimyasal testlerin duyarlılıklarında meydana gelen artış ile daha güncel çalışmalar, kastre testosteron seviyesini için 15 ng/dL'nin altını işaret etmektedir (15). Sıralayacak olursak, androjen deprivasyon tedavisi için kılavuzlarda yerini koruyan görece daha eski yöntemler; bilateral orşiektomi, Lüteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon (LHRH) analogları, LHRH antagonistleri, steroidale olan ve olmayan anti androjenlerdir (8).

Klasik hormonal tedavilerin kullanımı, özellikle reseptör düzeyinde meydana gelen değişiklikler ile 'kastrasyon dirençli' hale gelen prostat kanseri hasta grubunu ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle daha güncel olarak hücre içi ve nükleus düzeyi de dahil olmak üzere daha fazla androjen reseptör yolağını hedefleyen ajanlar ile yeni androjen biyosentez inhibitörleri mevcuttur. Bunlar abirateron asetat, enzalutamid, darolutamid, apalutamid olarak sayılabilir (16–18). Prostat adenokanseri tedavisinde kullanılan biri ilk seçenek diğeri ise ikinci seçenek olarak sınıflanmış iki temel kemoterapiden söz edilebilir; dosetaksel ve kabazitaksel. Kabazitaksel, dosetaksel direncinde bir seçenek olup, daha yeni bir medikasyon olmakla beraber, ikisi de taksoid sınıf antineoplastik ajan sınıfının üyesidirler. Etki mekanizmaları depolimerizasyonlarını önleyerek mikrotübülleri stabilize etme ve hücre bölünmesini engellemek üzerinedir (19).

Metastatik Prostat Kanseri Tedavi

1941'den 2015'e kadar metastatik prostat kanseri teşhisi konan hastalarda standart tedavi tekil hormonoterapi idi. Ancak daha sonra iki çalışma (Androgen Ablation Therapy with or without Chemotherapy in Treating Patients with Metastatic Prostate Cancer [CHAARTED], Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [STAMPEDE]) hormonoterapi ile altı kür dosetaksel kullanımının sağkalımı arttırdığını gösterdi (20). Güncel kılavuzlar metastazı bulunan, semptomatik hastalarda ivedi şekilde hormonoterapi başlanmasını önermektedir (8). Bunun öncelikli sebebi onkolojik acillerden olan spinal kord basısının, patolojik kemik kırıklarının, akut üriner retansiyonun önlenmesi, varsa üreter obstrüksiyonlarının, uygun ek tedavilerin de eşliği ile ağrının giderilmesidir. Bu hastalardan kemoterapiye uygun performans skoru olanlar için dosetaksel kemoterapisinin, hormonoterapiye eklenmesi önerilmektedir (22). Ayrıca yine performans skoru yeterli hasta grubu için, hormonoterapiye ek enzalutamid, apalutamid ya da abirateron kullanımı önerilmektedir (21)(22). Kastrasyon dirençli hastada yine enzalutamid, abirateron, dosetaksel, kabazitaksel, lutesyum ya da radyum-223 kullanımı önerilmektedir (23).

Metastatik hastalıkta tedavi seçilimi ve uygulaması kadar, hayat kalitesi de takipte öne çıkmaktadır. Teşhisten sonraki süreçte, bu heterojen hasta grubunda hayat kalitesi çok farklı sebeplerle, farklı yönlerde doğru gidebilmektedir. Kemik metastazları, üriner obstrüksiyona bağlı gelişen flank ağrı, azotemi, mesane çıkım obstrüksiyonu ile gelişen işeme zorlukları gibi durumların her biri farklı disiplinlerce farklı şekillerde müdahale gerektiren komplikasyonlardır (24). Bu hasta grubunda yaşanan kemik metastazlarına bağlı ağrı komplikasyonunda External Beam Radyoterapi (EBRT)'nin tek dozu dahi etkili bulunmuştur (25). Ayrıca bifosfonat ya da bir monoklonal antikör olan Denosumab yine kemik sağlığının korunması ve metastaz komplikasyonunda önerilmektedir (26).

Sonuç olarak prostat kanserinde metastatik hastalık, hem hayati tehdit edebilen onkolojik acil akut komplikasyonları ile, hem hayat kalitesini düşüren uzun süreli etkileri ile, hem sağkalımı etkileyen multidisipliner yaklaşım gerektiren komplikasyonları ile heterojen, yakın takip gerektiren bir kanser tipidir.

Obstrüktif Üropati

İdrar akımının üriner sistemde internal ya da eksternal yolla engellenecek şekilde geçiş kısıtlılığına uğraması durumuna obstrüktif üropati; bu sebeple renal pelvis ile kalikslerin idrarla dolarak aseptik genişlemesine de hidronefroz denir. OÜ önemli bir klinik durumdur çünkü üst üriner sistemin ilerleyici genişlemesi akut böbrek hasarına ve düzeltilmezse kalıcı nefron kaybına neden olabilir (27). Semptomatik olduğunda genellikle inguinal alana da yayılan yan ağrısı ve makroskopik veya mikroskopik hematüri ile kendini gösterir.

OÜ böbrek fonksiyonunda iyi tanımlanmış bazı değişikliklere sebep olmaktadır. Renal kan akımı obstrüksiyonu takiben başlangıçta her iki böbrek için de artar, ancak 90 dakika içinde, perfüzyon ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) dramatik bir düşüş meydana gelecektir. Bu fenomen büyük ölçüde anjiyotensin II, tromboksan A2 ve atriyal natriüretik peptid gibi vazodilatör maddelerin birikmesinden kaynaklanır. İdrarı konsantre etme yeteneği de zamanla azalacaktır (28).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %9,2'sinde sebep tedavi edilmeyen üriner obstrüksiyonlardır (29). Müdahale edilmeyen obstrüksiyon interstisyel inflamasyona ve fibroze neden olan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasıyla sonuçlanır. Deneysel çalışmalarda, 2 ve 4 hafta süren tıkanıklığın giderilmesi GFR'de sırasıyla %70 ve %30 iyileşme sağlamıştır. 6 haftayı geçen obstrüksiyonun irreversibl hasar yaptığı saptanmıştır (29). OÜ'nün giderilmesini takiben poliüri oluşabilir ve idrar çıkışı post-obstrüktif diürez olarak bilinen 200 mL/h sınırını aşabilir. Bu durum obstrüksiyonda gelişen idrar konsantrasyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır.

Hasta kliniğinde ağrıya ek olarak, OÜ'ye bağlı mide bulantısı, kusma ve kilo kaybı veya etkilenen tarafta belirsiz bir dolgunluk hissi olabilir (30). Ultrason ve tomografi gibi görüntüleme yöntemleri obstrüksiyon düşündüren anatomik anormallikleri belirleyebilse de yalnızca fonksiyonel ve girişimsel bir basınç çalışması tıkanıklığı kesin olarak teşhis edebilmektedir; Whitaker testi. Bu test perkütan nefrostomi yoluyla 10 mL/dk sıvı infüzyonu ve basınç ölçümleri ile yapılır. 22 cm H₂O'dan büyük ölçülen intrarenal ve mesane basınç farkı üst üriner sistem tıkanıklığının objektif göstergesidir (31).

Prostat kanseri özellikle ileri evrelerde, hem lokal olarak tümörlü dokunun genişlemesi ile trigon ve üreter orifis invazyon ve obstrüksiyonu ile hem mesane çıkım obstrüksiyonu yaratarak hem de üreter basısı yaratacak şekilde lenf nodu metastazı ile obstrüktif üropatide bilinen bir predispozan faktördür. Prostat kanserinde meydana gelen OÜ için uygulanan girişimsel tedavi yöntemleri, obstrüksiyon sebebine göre değişmektedir. Mesane çıkımında meydana gelen infravezikal tipte obstrüksiyon için Trans Üretral Rezeksiyon (TUR) uygulanabilir. Üreter düzeyinde meydana gelen basılar için retrograd üreter stent uygulanabilmektedir. Retrograd yöntemle, kanama veya prostat kanserinin sebep olduğu anatomik bozukluklar nedeni ile stent konamayan hastalar için, ultrasonografi ya da floroskopi eşliğinde perkütan yolla nefrostomi konabilmektedir. Bu yöntemle anterograd yolla üreter stenti konması da denenebilmektedir. Açık yöntemle nefrostomi koyma işlemi, daha az invaziv perkütan nefrostomi yönteminin rutin olarak uygulamaya girmesi ile özel durumlar hariç günlük kullanımdan çıkmıştır. İleri evre komplikasyon gelişmiş, sınırlı sayıda seçilmiş hastada ise üretero-kutaneostomi yapılabilir (32).

Retrograd yerleştirilen üreter stentleri, özellikle konumuz olan prostat kanserinde obstrüktif üropati hastalarında sık kullanılan bir yöntemdir. Ne var ki stent başarılı bir şekilde tatbik edilse dahi, kimi durumlara ilişkisi kanıtlanmış ‘stent başarısızlığı’ durumu görülebilmektedir. Bu durum, doğru anatomik pozisyonda olmasına rağmen, obstrüksiyonun giderilmesinde başarılı olamayan stent varlığını tarif eder. Stent başarısızlığı ile ilgili birkaç hasta faktörü ilişkilendirilmiştir. Halihazırda hastada böbrek yetmezliği olması, kemoterapi veya radyoterapi gerektiren metastatik hastalık varlığı ve mesane invazyonunun sistoskopik kanıtlarının olması bu durumlardan öne çıkanlardır (33).

Retrograd stentten sonra en çok tercih edilen alternatif yöntem perkütan nefrostomi konulmasıdır. Perkütan nefrostominin, üreter tıkanıklığını gidermede güvenli ve etkili olduğu, böbrek yetmezliği olan hastalarda bile makul sağkalım sağladığı gösterilmiştir (34). Perkütan nefrostomi için işlem sırasında kanama, ayrıca daha sonra kataterinin yerinden çıkma riskleri vardır. Hasta eksternal bir drenaj torbası ile günlük yaşamına devam etmek durumundadır. Retrograd stentler ise irritatif mesane semptomlarına neden olabilir ve bu hasta grubunun analjeziklere daha yüksek oranda ihtiyaçı ile sonuçlanır. Retrograd takılan stentlerde daha önce de bahsedildiği gibi tıkanma, eksternal obstrüksiyonu ekarte edememe gibi başarısızlıklar görülebilmektedir. Girişimsel obstrüksiyon giderici dekompresyon tedavileri için, nefrostomi veya retrograd stent yerleştirilmesi terapötik seçenekler olup, karar her iki yöntemin avantaj ve dezavantajları karşılaştırılarak verilmelidir (35).

Mesane çıkım obstrüksiyonu saptanan OÜ teşhisli hastalar, TUR ile tedavi için adaydırlar. Prostat kanserli hastalarda palyatif ya da TUR pasaj, alt üriner sistem semptomları öne çıkan prostat kanserli hastalarda güvenli yapılabilir. Bununla birlikte, postoperatif üriner retansiyon ve re-operasyon ihtiyaçı oranları benign prostat hiperplazisi (BPH) için TUR uygulanan hastalara göre daha yüksektir (36). Temelde benzer sonuçlara ulaşmakla beraber, prostat kanserinde TUR kullanımı konusunda daha az agresif önerileri olan, sadece güçlü endikasyon olarak belirlediği durumlarda (tekrarlayan enfeksiyon, mesane taşı, yüksek rezidü idrar) bu cerrahiye öneren ve tümör ekimi, fistül oluşumu gibi konularda klinisyenleri uyaran çalışmalar da mevcuttur (37).

Prostat kansinomu için bildirilen obstrüktif üropati oranları %3,3 ile %16 arasında değişmektedir. Görece daha eski çalışmalara göre obstrüktif üropati saptanan hormon dirençli olan veya olmayan hastalıkta sağkalım sırası ile 6 ila 24 aydır. Ayrıca bu çalışmalar göstermiştir ki obstrüktif üropati gelişen prostat kanseri, bu hastalığın biyolojik olarak daha agresif seyreden ve prognozu kötü etkileyen bir subgrubudur (38). Artan tedavi seçenekleri ile bu srenin uzadığını gösteren çalışmalar da yapılmaktadır. Özelikle ileri evre prostat kanseri, üreterleri birkaç yolla obstrükte edebilmektedir. En sık yol trigona doğrudan yayılma ile olur. Lenf nodu metastazları da üreterik drenajı bozabilir. Nadiren izole intralüminal metastazlar olabilir veya retroperitonu infiltre eden tümör, retroperitoneal fibrozise benzer şekilde üreter obstrüksiyonu indükleyebilir (39). Prostat kanserinin bizzat üreter içine yer kaplayacak şekilde intraluminal metastazının çok nadir olduğu hatırlanmalıdır (40). Direkt reter içi metastazı en çok yapan kanserler meme, mide ve kolorektal olarak sıralanmaktadır (41).

zet olarak tedavi edilmeyen obstrüktif üropati böbrek yetmezliğine, idrar yolu enfeksiyonuna ve septicemiye neden olabilir. şu anda prostat kanseri hastalarında obstrüktif üropati tedavisi zaman ve şekli için optimal tek bir cevap yoktur. Hormona dirençli hastalarda hem gelişen obstrüksiyonun seviyesinin hem de hastalık prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (35). Ayrıca mesane çıkım obstrüksiyonuna bağlı olmayan st üriner sistem dilatasyonlarının da prognozlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (44).

Retrograd reter stentinin trigon tutulumu, kanama gibi durumlar nedeniyle yapılamadığı durumlarda perkütan nefrostomi tercih edilmelidir. Tek taraflı, asemptomatik, azotemiye sebep olmayan, aktif olarak metastatik prostat kanseri tedavisi alan düşük dereceli hidronefrozu olan hasta grubunda girişimsel tedavinin telenebileceği belirtilmiştir (42). Prostat kanserinde kimi çalışmalarla da ispatlanmış olan mevcut görüş, hormona dirençli olmayan hastaların, obstrüksiyonda özellikle nefrostomiden önemli ölçüde fayda sağladığı, hormona dirençli hastalarda ise yaşam kalitesi ve sağkalım açısından faydanın düştüğü yönündedir. Fakat hormona dirençli prostat hastalarında konuyla ilişkin çalışma sayısı sınırlı olup, yayınların çoğunluğu açık nefrostomiye dayanmaktadır (43).

Gereç ve Yöntem

Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversite Üroloji kliniğine 2017 Ocak – 2021 Mart ayları arasında başvuran, yeni teşhis konan metastatik prostat kanseri hastaları ile yapılmıştır. Hastaların tümünün prostat biyopsileri transrektal ultrasonografi ve lokal anestezi eşliğinde kliniğimizde yapılmıştır. Bu hastalar arasından teşhis anında en az bir kemik ya da uzak lenf nodu metastazı olan, güncel kılavuz önerileri doğrultusunda hormonoterapi (2-4 haftalık oral antiandrojen bikalutamid kullanımını takiben 12 haftada bir subkutan LHRH analogu) ile dosetaksel kemoterapisini (75 mg/m^2) beraber almaya uygun 48'inin tümü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar bu tedavi rejiminin altı dozluk kemoterapi kürlerinin verilmesi süresince ve hormonoterapinin devamında takip edilmiş ve çalışma ile ilgili verileri toplanmıştır. Kastrasyon direnci tanısı güncel kılavuzlara uygun şekilde konulmuştur (Kastre serum testosteronu $<50 \text{ ng/dL}$ veya 1.7 nmol/L ve biyokimyasal nüks: PSA'da en az bir hafta arayla üç ardışık artış, nadir değere göre %50'lik iki artış ve $\text{PSA} > 2 \text{ ng/mL}$). Hastalar tedavilerinin tümünü Üroloji Servisi'nde almıştır. Tüm hastalar aynı tedavi rejiminde takip edilmiştir.

Çalışmada hastaların şu anki ve tanı anındaki yaşları, tanı anındaki kan kreatinin ve PSA değerleri, tanı anında görüntüleme yöntemleri ile hidronefroz saptanıp saptanmadığı, varsa bu hidronefrozun yön ve evresi ile, uygulanan girişimsel tedavileri raporlanmıştır. Devamında tanı anında idrar bakteriyoloji kültüründe üreme olup olmadığı, prostat hacmi, biyopsi kanser skoru, kanser pozitif kor sayıları, biyopside saptanan kanserin apeks-orta-bazal olmak üzere tutulumları incelenmiştir. Biyopside perinöral invazyon ve yine biyopside ekstraprostatik tutulum olup olmadığı not edilmiştir. Son olarak da sözü edilen tedavi rejimi sırasında ya da sonrasında hastalarda hidronefroz gelişip gelişmediği ve bu hidronefrozun özellikleri ile girişimsel tedavi yöntemleri, kreatinin artışları, tedaviye verilen PSA yanıtları, takipte saptanan idrar yolu enfeksiyonu varlığı, kastrasyon direnci varlığı ve bunun oluşma süresi ile ek kemo-hormonoterapi ve radyoterapi uygulamaları kaydedilmiştir.

Bu veriler doğrultusunda ileri evre prostat kanseri hastalarında gelişen OÜ'nün tanı anındaki yaş, kreatinin, PSA, biyopsi özellikleri gibi verilerle ilişkisi, hidronefrozun yön ve dereceleri değerlendirilmiştir. Ayrıca hastalarda takipte hidronefroz gelişme oranları, bu hidronefrozun idrar yolu enfeksiyonu ve kreatinini artışı ile ilişkisi, bu hasta alt grubunun PSA yanıt ve kastrasyon direnci oranları değerlendirilmiştir. Hidronefroz ve çeşitli girişimsel tedavilerinin kliniğimiz oranları kaydedilmiştir.

İstatistik hesaplamalar için değişkenlerin analizinde SPSS 26.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programları kullanılmıştır. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Francia testi ile değerlendirilirken varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiş ve sütun oranların birbiri ile karşılaştırılıp Benjamini-Hochberg düzeltmeli p değeri sonuçlarına göre ifade edilmiştir. Bir risk etkenine sahip olanların, olmayanlara göre kaç kat daha fazla olduğunu göstermek için odds ratio %95 güven aralığı ile kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama (standart sapma) ve Median (Minimum / Maximum) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterilmiştir. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05'ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

	n	ortalama (ss.)	medyan (min/max)
Genel Veriler			
Yaş	48	69.25 (7.50)	70 (48 / 86)
Tanı Yaş	48	65.65 (7.10)	66 (45 / 80)
Kastrasyon Direnç Süre	23	30.00 (24.36)	24 (5 / 107)
TANIDA			
		n	%
Pozitif Kor Taraf			
	Sağ	4	8,3%
	Sol	0	0,0%
	Bilateral	44	91,7%
Apeks Tutulum			
	Yok	7	14,6%
	Var	41	85,4%
Orta Tutulum			
	Yok	0	0,0%
	Var	48	100,0%
Bazal Tutulum			
	Yok	0	0,0%
	Var	48	100,0%
Perinöral Invazyon			
	Yok	15	31,3%
	Var	33	68,8%
Ekstraprostatik Yayılım			
	Yok	28	58,3%
	Var	20	41,7%
	n	ortalama (ss.)	medyan (min/max)
Kreatinin	48	1.41 (1.88)	0.96 (0.5 / 13.2)
Prostat Hacmi	48	54.69 (25.25)	45 (30 / 140)
PSA	48	191.89 (317.26)	89.45 (10.2 / 1540)
ISUP	48	4.60 (0.76)	5 (2 / 5)
Prostat Biyopsi Alınan Toplam	48	10.21 (2.58)	12 (2 / 12)
Kor	48	8.23 (3.05)	8 (2 / 12)
Prostat Kanser Pozitif Kor Sayı	48	79 (24.3)	88.8 (25 / 100)
Kor pozitif %	48		
TAKİPTE			
		n	%
Takipte Kreatinini Artışı			
	Yok	39	81,3%
	Var	9	18,8%
PSA Yanıt			
	Yok	5	10,4%
	Var	43	89,6%
Kastrasyon Direnci			
	Yok	25	52,1%
	Var	23	47,9%
RT İhtiyacı			
	Yok	42	87,5%
	Var	6	12,5%
Ek KT ihtiyacı			
	Yok	28	58,3%
	Var	20	41,7%
	n	ortalama (ss.)	medyan (min/max)
Yüksek Kreatinin Değeri	9	2.91 (2.27)	1.9 (1.51 / 7)
Kre. Artış Süresi	9	18.78 (15.15)	14 (2 / 48)
HN Gelişim Süresi	8	22.00 (14.18)	14 (10 / 48)

Tablo 1: Genel Veriler

Bulgular

Çalışmaya 48 hasta dahil edilmiştir (n:48). Minimum yaş 48 maksimum yaş 86 olup, ortalama yaş 69,25 olarak saptanmıştır. Hastalara transrektal ultrasonografi eşliğinde kliniğimizde biyopsi ile prostat kanseri teşhis konulmuş olup, 44 hastada (%91,7) bilateral prostat kor tutulumu vardır. Sadece 4 hastada (%8,3) tek taraflı, sağ kor tutulumu vardır. İzole sol lob tutulumu yoktur. 41 hastada (%85,4) biyopside apeks tutulumu vardır. Hastaların tümünde biyopside orta lob ve bazal lob tutulumu mevcuttur. 33 hastada (%68,8) biyopside perinöral invazyon pozitifdir. Biyopside ekstraprostatik tutulum saptanan hasta sayısı 20'dir (%41,7). Çalışmaya katılan hastalar arasında minimum prostat hacmi 30 cc, maksimum prostat hacmi 140 cc olarak ölçülmüştür. Ortalama hacim 54,6 cc'dir. Biyopsiler incelendiğinde alınan ortalama kor sayısının 10.2, kanser pozitif kor sayısının ise ortalama 8.2 olduğu görülmüştür. Ortalama ISUP skoru 4.6'dır.

48 kişilik hasta grubu, tanıda ya da takipte hidronefroz saptanan (n:19) ve saptanmayan (n:29) olarak ikiye bölünmüştür. Hidronefroz olan grupta ortalama yaş 68,4 iken olmayan grupta 69,7'dir. Hidronefroz ile hasta yaşı arasında anlamlı istatistik bağlantı bulunmamıştır. Hidronefroz durumu ile hastanın tanı anındaki kreatinini arasında Mann Whitney U testine göre anlamlı ilişki vardır (**p<0,001**). Hidronefroz olan grupta tanı anında medyan kreatinin 1,33 mg/dL iken, olmayan grupta bu sayı 0,82 mg/dL'dir.

Hidronefroz saptanması ile 'kanser pozitif kor biyopsi' sayısı arasında Mann Whitney U testine göre anlamlı ilişki vardır (**p=0,009**). Hidronefrozu olan hastalarda (n:19) medyan 'kanser pozitif kor biyopsi' sayısı 7'dir. Hidronefroz olmayan hastalarda ise (n:29) medyan 'kanser pozitif kor biyopsi' sayısı 10'dur. Hidronefrozu hastalarda daha az sayıda pozitif kor saptanma sebebinin, klinik olarak ileri evre prostat kanseri olma ihtimali daha yüksek, tuşe bulguları daha kesin şekilde malignite uyumlu hastalarda, sonucun pozitif çıkma beklentisi ile daha az sayıda total kor sayısından biyopsi yapılması nedeni ile olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Zaten Tablo 2'den de görülebileceği üzere hidronefroz saptanmayan grupta biyopside medyan alınan kor sayısı 12 iken, hidronefroz saptanan grupta bu sayı 10'dur.

Tanıda idrar kültüründe üreme olacak şekilde idrar yolu enfeksiyonu saptanması ile, hastada hidronefroz olması arasında Pearson Ki Kare testine göre anlamlı ilişki vardır (**p=0,002**). Hidronefroz saptanan hastaların, 10 tanesinde (%52,6) tanı anında idrar yolu enfeksiyonu mevcuttur. Hidronefroz mevcut olmayan hastaların ise 26'sında (%89,7) tanı anında idrar yolu enfeksiyonu mevcut değildir. Hidronefroz mevcut olan hastalar ile takipte kreatinin artışı olması arasında, hidronefroz olmayan hasta grubuna göre Fisher Exact Test yöntemine göre anlamlı ilişki mevcuttur (**p=0,001**). Hidronefrozlu grupta takipte kreatinin artışı 8 kişide (%42,1) mevcuttur. Hidronefroz olmayan grupta ise 28 kişide (%96,6) takipte kreatinin artışı olmamıştır.

Takipte idrar kültüründe üreme olacak şekilde idrar yolu enfeksiyonu saptanması ile, hastada hidronefroz olması arasında Pearson Ki Kare testine göre anlamlı ilişki vardır (**p=0,003**). Hidronefroz saptanan hastaların, 11 tanesinde (%57,9) takipte idrar yolu enfeksiyonu gelişmiştir. Hidronefroz mevcut olmayan hastaların ise 25'inde (%86,2) takipte idrar yolu enfeksiyonu mevcut değildir. Takipte kastrasyon direnci gelişmesi ile, hastada hidronefroz saptanması arasında Pearson Ki Kare testine göre anlamlı ilişki vardır (**p=0,038**). Hidronefroz saptanan hastaların 13'ünde (%68,4) takipte kastrasyon direnci gelişimi saptanmıştır. Hidronefroz olmayan hastaların ise 19'unda (%65,5) takipte kastrasyon direnci gelişmemiştir.

Hidronefroz saptanan hasta grubunda kastrasyon direnci gelişiminin medyan süresi 21 ay iken, saptamayan grupta bu süre 25 aydır. Hidronefroz grubunda medyan prostat hacmi 50 cc iken, olmayan grupta bu boyut 45 cc'dir (Tablo 2). Hastada tanıya ya da ilerleyen dönemlerde takipte hidronefroz saptanması ile kastrasyon direncinin süresi ve prostat hacmi arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır. Aynı şekilde biyopside apeks tutulumu, perinöral invazyon, biyopside ekstraprostatik yayılım, Taksan kemoterapisine PSA yanıtı, takipte radyoterapi ihtiyacı ya da ek kemoterapi uygulanması arasında da hidronefroz arasında anlamlı istatistiki ilişki saptanmamıştır (Tablo 2).

Hidronefroz (Toplam)			
	Yok (n=29)	Var (n=19)	p
	ortalama (ss.)	ortalama (ss.)	
Yaş	69.76 (8.34)	68.47 (6.13)	0.592 ^t
	medyan (min/max)	medyan (min/max)	
Tani Yaş	66 (45 / 80)	66 (48 / 72)	0.174 ^u
Kastrasyon Direnci Süre	25 (7 / 107)	21 (5 / 70)	0.317 ^u
Tani Kreatinin	0.82 (0.5 / 1.71)	1.33 (0.6 / 13.2)	<0.001 ^u
Tani Prostat Hacmi	45 (30 / 120)	50 (30 / 140)	0.606 ^u
Tani PSA	89.9 (10.2 / 1540)	89 (10.6 / 1200)	0.928 ^u
ISUP (Kanser Skoru)	5 (2 / 5)	5 (3 / 5)	0.541 ^u
PBATK	12 (2 / 12)	10 (2 / 12)	0.062 ^u
PKPKS	10 (2 / 12)	7 (2 / 12)	0.009 ^u
Kor pozitif %	91.7 (25 / 100)	75 (25 / 100)	0.482 ^u
	n (%)	n (%)	
Tanida İYE			
Yok	26 (89.7) ^B	9 (47.4)	0.002 ^p
Var	3 (10.3)	10 (52.6) ^A	9.6 (2.2-43) ^{or}
Apeks Tutulum			
Yok	4 (13.8)	3 (15.8)	0.999 ^f
Var	25 (86.2)	16 (84.2)	
Perinöral Invazyon			
Yok	10 (34.5)	5 (26.3)	0.751 ^f
Var	19 (65.5)	14 (73.7)	
Ekstraprostatik Yayılım			
Yok	17 (58.6)	11 (57.9)	0.999 ^p
Var	12 (41.4)	8 (42.1)	
Takipte Kreatinini Artışı			
Yok	28 (96.6) ^B	11 (57.9)	0.001 ^f
Var	1 (3.4)	8 (42.1) ^A	20.4 (2.3-182.4) ^{or}
Takipte IYE			
Yok	25 (86.2) ^B	8 (42.1)	0.003 ^p
Var	4 (13.8)	11 (57.9) ^A	8.6 (2.1-34.6) ^{or}
PSA Yanıt			
Yok	3 (10.3)	2 (10.5)	0.999 ^f
Var	26 (89.7)	17 (89.5)	
Kastrasyon Direnç			
Yok	19 (65.5) ^B	6 (31.6)	0.038 ^p
Var	10 (34.5)	13 (68.4) ^A	4.1 (1.2-14.1) ^{or}
Takipte RT			
Yok	26 (89.7)	16 (84.2)	0.669 ^f
Var	3 (10.3)	3 (15.8)	
Takipte Ek KT			
Yok	19 (65.5)	9 (47.4)	0.245 ^p
Var	10 (34.5)	10 (52.6)	

^t Independent Samples t Test (Bootstrap), ^u Mann Whitney U test (Monte Carlo), ^p Perason Chi-Square Test (Monte Carlo), ^f Fisher Exact Test (Monte Carlo), ^{or} Odss Ratio (95% güven aralığı), ^A Hidronefroz olmayan grubuna göre anlamlı, ^B Hidronefroz olan gruba göre anlamlı, PBATK: Prostat Biyopsi Alınan Toplam Kor, PKPKS: Prostat Kanser Pozitif Kor Sayı

Tablo 2: Tüm Gruplarda Hidronefroz

Tanıda Hidronefroz			
	Yok (n=37)	Var (n=11)	p
	ortalama (ss.)	ortalama (ss.)	
Yaş	69.68 (7.68)	67.82 (7.00)	0.477 ^t
	medyan (min/max)	medyan (min/max)	
Tani Yaş	66 (45 / 80)	67 (48 / 72)	0.528 ^u
Kastrasyon Direnci Süre	25 (5 / 107)	16 (8 / 70)	0.311 ^u
Tani Kreatinin	0.84 (0.5 / 1.71)	1.86 (0.7 / 13.2)	<0.001 ^u
Tani Prostat Hacmi	45 (30 / 120)	40 (35 / 140)	0.909 ^u
Tani PSA	59.6 (10.2 / 1540)	155 (50 / 1200)	0.011 ^u
ISUP (Kanser Skoru)	5 (2 / 5)	5 (3 / 5)	0.999 ^u
PBATK	12 (2 / 12)	10 (6 / 12)	0.017 ^u
PKPKS	9 (2 / 12)	7 (3 / 10)	0.039 ^u
Kor pozitif %	91.7 (25 / 100)	75 (25 / 100)	0.394 ^u
	n (%)	n (%)	
Tanıda İYE			
Yok	31 (83.8) ^B	4 (36.4)	0.004 ^f
Var	6 (16.2)	7 (63.6) ^A	9 (2 - 40.8) ^{or}
Apeks Tutulum			
Yok	5 (13.5)	2 (18.2)	0.653 ^f
Var	32 (86.5)	9 (81.8)	
Perinöral Invazyon			
Yok	14 (37.8)	1 (9.1)	0.136 ^f
Var	23 (62.2)	10 (90.9)	
Ekstraprostatik Yayılım			
Yok	23 (62.2)	5 (45.5)	0.488 ^f
Var	14 (37.8)	6 (54.5)	
Takipte Kreatinini Artışı			
Yok	30 (81.1)	9 (81.8)	0.999 ^f
Var	7 (18.9)	2 (18.2)	
Takipte İYE			
Yok	28 (75.7)	5 (45.5)	0.074 ^f
Var	9 (24.3)	6 (54.5)	
PSA Yanıt			
Yok	4 (10.8)	1 (9.1)	0.999 ^f
Var	33 (89.2)	10 (90.9)	
Kastrasyon Direnci			
Yok	21 (56.8)	4 (36.4)	0.311 ^p
Var	16 (43.2)	7 (63.6)	
Takipte RT			
Yok	32 (86.5)	10 (90.9)	0.999 ^f
Var	5 (13.5)	1 (9.1)	
Takipte Ek KT			
Yok	22 (59.5)	6 (54.5)	0.999 ^f
Var	15 (40.5)	5 (45.5)	

^t Independent Samples t Test (Bootstrap), ^u Mann Whitney U test (Monte Carlo), ^p Perason Chi-Square Test (Monte Carlo), ^f Fisher Exact Test(Monte Carlo), ^{or} Odss Ratio (95% güven aralığı), ^A Hidronefroz olmayan grubuna göre anlamlı, ^B Hidronefroz olan gruba göre anlamlı, PBATK: Prostat Biyopsi Alınan Toplam Kor, PKPKS: Prostat Kanser Pozitif Kor Sayı

Tablo 3: Tanıda Hidronefroz

	Tanıda		Takipte	
	n	%	n	%
Hidronefroz				
Yok	37	77,1%	40	83,3%
Var	11	22,9%	8	16,7%
HN Yönü				
Sağ	0	0,0%	1	12,5%
Sol	1	9,1%	3	37,5%
Bilateral	10	90,9%	4	50,0%
HN Grade				
I	2	18,2%	0	0,0%
II	6	54,5%	3	37,5%
III	2	18,2%	4	50,0%
IV	1	9,1%	1	12,5%
HN Tedavi				
Nefrostomi	4	36,4%	6	75,0%
Retrograd Stent	5	45,5%	0	0,0%
Tur	0	0,0%	1	12,5%
Tedavisiz izlem	2	18,2%	1	12,5%
İYE gelişimi				
Yok	35	72,9%	33	68,8%
Var	13	27,1%	15	31,3%

Tablo 4: Tanıda ve Takipte Hidronefroz Özellikleri

48 hastanın 11'inde (%22,9) ise tanı anında hidronefroz mevcuttur. Tanı anında hidronefroz saptanmayan 37 hastanın ise 8 tanesinde (%21,6) takipte hidronefroz gelişmiştir. Takipte gelişen hidronefrozun ortalama gelişme süresi 22 aydır. Tanıda hidronefroz saptanan 11 hastanın 10'unda (%90,9) bilateral genişleme mevcuttur. Sadece 1 hastada (%9,1) izole sol hidronefroz vardır. Takipte gelişen hidronefrozu olan 8 hastada ise sırasıyla bilateral, izole sol ve izole sağ genişlemesi olanların sayıları 4 (%50), 3 (%37,5) ve 1'dir (%12,5). 1 ve 4 arasında sınıflanan hidronefroz derecelerinde ise, tanıda saptanan hidronefrozlarda (n:11) sırası ile Grade 1 saptanan 2 kişi (%18,2), Grade 2 saptanan 6 kişi (%54,5), Grade 3 saptanan 2 kişi (%18,2) ve Grade 4 saptanan 1 kişi (%9,1)'dir. Takipte gelişen hidronefrozlarda ise Grade 1 saptanan kişi yoktur. Grade 2 saptanan 3 kişi (%37,5), Grade 3 saptanan 4 kişi (%50) Grade 4 saptanan ise 1 kişi (%12,5)'dir. Tanıda hidronefrozu olan 11 hastanın 4 tanesinin (%36,4) tedavisi perkütan nefrostomi ile yapılmıştır. 5 tanesinin (%45,5) tedavisi retrograd üreteral stent konularak sağlanmıştır. 2 tanesine ise (%18,2) izlem uygulanmıştır. Takipte gelişen hidronefrozu olan 8 kişinin, 6 tanesi (%80) perkütan nefrostomi ile, 1 tanesi (%12,5) trans üretral rezeksiyon (TUR) ile tedavi edilmiştir. 1 tanesine (%12,5) ise izlem uygulanmıştır. Tanı anında 13 hastada (%27,1) idrar bakteri kültüründe üreme olacak şekilde idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Takipte ise bu sayı 15'tir (%31,3).

Hastaların 9'unda (%18,8) takipte normal üst sınırı aşacak şekilde kreatinin artışı olduğu saptanmıştır. Kreatinin artışına kadar geçen ortalama süre 18,7 aydır. Saptanan yükselmiş kreatinin değerlerinin ortalaması 2,91 mg/dL'dir. Taksan kemoterapisi ve hormonoterapi uygulanmakta olan hasta grubumuzda, tedavi başlangıcında PSA yanıt oranı %89,6 ile 43 kişidir. Kemoterapiye verilen PSA yanıtını takiben daha sonra kastrasyon direnci saptanan kişi sayısı ise 23'tür (%47,9). Ortalama kastrasyon direnç gelişme süresi 30 ay olarak hesaplanmıştır. 6 hastaya (%12,5) takipte ek radyoterapi endikasyonu konulmuş ve uygulanmıştır. Taksan kemoterapisini takiben ek kemoterapi ya da ileri hormonoterapi verilen hasta sayısı 20'dir (%41,7).

Tanıda hidronefroz saptanan hastalarda (n:11) ortalama yaş 67,8 olup, saptanmayanlarda ise (n:37) ortalama 69,6'dır. Tanıda hidronefroz saptanması ile yaş arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Tanıda hidronefroz mevcut olan hastalar ile tanı anında idrar yolu enfeksiyonu olması arasında, tanıda hidronefroz olmayan hasta grubuna göre Fisher Exact Test yöntemine göre anlamlı ilişki mevcuttur (**p=0,004**). Tanıda hidronefroz saptanan hastaların, 7 tanesinde (%63,6) tanı anında idrar yolu enfeksiyonu mevcuttur. Tanıda hidronefroz mevcut olmayan 37 hastanın ise 31'inde (%83,8) tanı anında idrar yolu enfeksiyonu mevcut değildir.

Tanı anı kreatinin değeri ile, tanıda hidronefroz olması arasında Mann Whitney U testine göre anlamlı ilişki vardır (**p<0,001**). Tanı anında hidronefrozu olan 11 hastanın, tanı anında medyan kreatinin değeri 1,86 mg/dL bulunmuştur. Tanıda hidronefrozu olmayan 37 hastanın medyan kreatinin değeri ise 0,84 mg/dL'dir. Tanı anı PSA değeri ile, tanıda hidronefroz olması arasında Mann Whitney U testine göre anlamlı ilişki vardır (**p=0,011**). Tanı anında hidronefrozu olan 11 hastanın, tanı anında medyan PSA değeri 155 ng/mL bulunmuştur. Tanıda hidronefrozu olmayan 37 hastanın medyan PSA değeri ise 59,6 ng/mL'dir.

Tanıda hidronefrozu olan hastalarda (n:11) medyan 'kanser pozitif kor biyopsi' sayısı 7'dir. Hidronefroz olmayan hastalarda ise (n:37) medyan 'kanser pozitif kor biyopsi' sayısı 9'dur. Tanıda hidronefroz olması ile 'kanser pozitif kor biyopsi' sayısı arasında Mann Whitney U testine göre anlamlı ilişki vardır (**p=0,039**). Hidronefrozu olan hastalarda daha az sayıda pozitif kor saptanma sebebinin daha önce de belirtildiği gibi, klinik olarak ileri evre prostat kanseri olma ihtimali daha yüksek hastalarda, sonucun pozitif çıkma beklentisi ile daha az sayıda total kor sayısından biyopsi yapıldığı şeklinde yorumlanmıştır. Zaten tanıda hidronefroz olması ile biyopside alınan kor sayısı arasında da arasında Mann Whitney U testine göre anlamlı ilişki vardır (**p=0,017**) ve yine hidronefroz olan tarafta medyan değer 10 (olmayan tarafta 12) olmak üzere daha düşüktür.

Tanıda hidronefroz olan hasta grubunda medyan kastrasyon direnç süresi 16, olmayanlarda 25 aydır. Tanıda hidronefroz olan hasta grubunda medyan tanı anı prostat hacmi 40 cc, olmayanlarda 45 cc'dir. Tanı anında hidronefroz olması ya da olmaması durumları ile 'kastrasyon direnç süresi', 'takip süresi', 'prostat hacmi' durumları arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Tanı anında hidronefroz olması ya da olmaması durumları ile 'biyopside apeks tutulumu olması', 'biyopside perinöral invazyon', 'biyopside ekstraprostatik tutulum', 'takipte kreatinin artışı', 'takipte idrar yolu enfeksiyonu gelişmesi', 'Taksan kemoterapisine PSA yanıtı', 'takipte kastrasyon direnci', 'ek radyoterapi ya da kemoterapi ihtiyacı' durumları arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır.

Takipte hidronefroz gelişen hastaların (n:8) ortalama yaşı 69,3'tür. Takipte hidronefroz gelişmeyen hastalarda ise (n:40) ortalama yaş 69,2'dir. Takipte hidronefroz gelişmesi ile yaş arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır. Takipte hidronefroz gelişen 8 hastanın 6'sında (%75) takipte kreatinin artışı saptanmıştır. Takipte hidronefroz gelişmeyen 40 hastanın ise 37'sinde (%92,5) takipte kreatinin artışı olmamıştır. Takipte hidronefroz gelişen hastalar ile takipte kreatinin artışı olması arasında, takipte hidronefroz saptanmayan hasta grubuna göre Fisher Exact Test yöntemine göre anlamlı ilişki mevcuttur (**p<0,001**). Dolayısıyla takipte hidronefroz saptanmaması ile kreatinin artışı olmaması arasında da anlamlı ilişki vardır (**p=0,001**).

Takipte hidronefroz gelişen hastaların medyan kastrasyon direnç süresi 25,5 ay iken, gelişmeyenlerde bu süre 24 aydır. Tanı kreatininlerinin medyan değeri iki grupta da 0,96 olmak üzere eşittir. Takipte hidronefroz gelişen hastaların medyan tanı anındaki prostat hacmi 55 cc ölçülmüştür, gelişmeyenlerde ise bu değer 45 cc'dir. Takipte hidronefroz gelişmesi ve gelişmemesi durumları ile 'tanıda ya da takipte idrar yolu enfeksiyonu olması', 'tedaviye PSA yanıtı' 'kastrasyon direnci gelişmesi', 'tanı kreatinin değeri', 'tanı anında prostat hacmi', 'biyopside kanser pozitif kor sayısı' durumları arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmamıştır.

Veriler Hidronefroz gelişme riski açısından bir risk etkenine sahip olanların kendi aralarında ve olmayanlara göre kaç kat fazla olduğunu göstermek için odds ratio %95 güven aralığı ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre hastada tanıda kreatinin yüksekliği saptanmasının odds ratio 26,2 olacak şekilde hastada hidronefroz olması ya da ilerleyen dönemde gelişmesi için risk faktörü olduğu görülmüştür (**p=0,033**). Ek olarak hastada tanıda kültürde üreme olacak şekilde idrar yolu enfeksiyonu saptanmasının, odds ratio 41,5 olacak şekilde hastada hidronefroz olması ya da ilerleyen dönemde gelişmesi için risk faktörü olduğu saptanmıştır (**p=0,017**). Son olarak ise hastada takipte kreatinin yükselişinin saptanmasının, odds ratio 106,7 olacak şekilde hastada hidronefroz olması ya da ilerleyen dönemde gelişmesi için risk faktörü olduğu görülmüştür (**p=0,004**).

	B	S.E.	p	Odds Ratio	95% G.A. (Odds Ratio)	
					Alt sınır	Üst sınır
Takip Süre	0,010	0,016	0,510	1,010	0,980	1,042
Tanı Kreatinin (↑)	3,268	1,530	0,033	26,268	1,309	527,037
Prostat Kanser Pozitif Kor Sayı	0,002	0,239	0,995	1,002	0,627	1,600
Tanıda İdrar Yolu Enfeksiyonu (Var)	-3,727	1,563	0,017	41,559	1,941	889,603
Takipte Kreatinin Artışı (Var)	-4,670	1,618	0,004	106,743	4,474	2546,678
Kastrasyon Direnci (Var)	-1,311	1,393	0,347	3,710	0,242	56,883
Sabit	2,072	2,704	0,444	7,937		
Bağımlı Değişken: HD; Predicted HD (var) = 94.7 Predicted HD (yok)=89.7 Predicted: 91.7 P Model<0.001						

Multiple Logistic Regression (Method = Enter), G.A: Güven Aralığı - B: regresyon katsayıları - SH: Standart Hata, HD: Hidronefroz

Tablo 5: Odds Oranı

Takipte Hidronefroz			
	Yok (n=40)	Var (n=8)	p
	ortalama (ss.)	ortalama (ss.)	
Yaş	69.23 (7.96)	69.38 (5.01)	0.959 ^t
	medyan (min/max)	medyan (min/max)	
Tani Yaş	66.5 (45 / 80)	63.5 (60 / 71)	0.301 ^u
Kastrasyon Direnci Süre	24 (7 / 107)	25.5 (5 / 60)	0.962 ^u
Tani Kreatinin	0.96 (0.5 / 13.2)	0.955 (0.6 / 1.34)	0.911 ^u
Tani Prostat Hacmi	45 (30 / 140)	55 (30 / 85)	0.572 ^u
Tani PSA	112.2 (10.2 / 1540)	133.2 (10.6 / 1200)	0.340 ^u
ISUP (Kanser Skoru)	5 (2 / 5)	5 (4 / 5)	0.370 ^u
PBATK	12 (2 / 12)	12 (2 / 12)	0.937 ^u
PKPKS	8 (2 / 12)	6.5 (2 / 12)	0.343 ^u
Kor pozitif %	88.8 (25 / 100)	85 (25 / 100)	0.953 ^u
	n (%)	n (%)	
Tanıda İYE			
Yok	30 (75.0)	5 (62.5)	0.664 ^f
Var	10 (25.0)	3 (37.5)	
Apeks Tutulum			
Yok	6 (15.0)	1 (12.5)	0.999 ^f
Var	34 (85.0)	7 (87.5)	
Perinöral Invazyon			
Yok	11 (27.5)	4 (50.0)	0.236 ^f
Var	29 (72.5)	4 (50.0)	
Ekstraprostatik Yayılım			
Yok	22 (55.0)	6 (75.0)	0.440 ^f
Var	18 (45.0)	2 (25.0)	
Takipte Kreatinini Artışı			
Yok	37 (92.5) ^B	2 (25.0)	<0.001 ^f
Var	3 (7.5)	6 (75.0) ^A	37 (5.1-269.7) ^{or}
Takipte İYE			
Yok	30 (75.0)	3 (37.5)	0.088 ^f
Var	10 (25.0)	5 (62.5)	
PSA Yanıt			
Yok	4 (10.0)	1 (12.5)	0.999 ^f
Var	36 (90.0)	7 (87.5)	
Kastrasyon Direnci			
Yok	23 (57.5)	2 (25.0)	0.130 ^f
Var	17 (42.5)	6 (75.0)	
Takipte RT			
Yok	36 (90.0)	6 (75.0)	0.258 ^f
Var	4 (10.0)	2 (25.0)	
Takipte Ek KT			
Yok	25 (62.5)	3 (37.5)	0.251 ^f
Var	15 (37.5)	5 (62.5)	

^tIndependent Samples t Test (Bootstrap), ^u Mann Whitney U test (Monte Carlo), ^f Fisher Exact Test (Monte Carlo), ^{or} Odds Ratio (95% güven aralığı), ^A Hidronefroz olmayan grubuna göre anlamlı, ^B Hidronefroz olan gruba göre anlamlı, PBATK: Prostat Biyopsi Alınan Toplam Kor, PKPKS: Prostat Kanser Pozitif Kor Sayı

Tablo 6: Takipte Hidronefroz

Tartışma

Çalışmamızda prostat kanseri ve obstrüktif üropati ile ilgili hem hastalıkların doğası gereği hem de klinik deneyimler ile doğru kabul edilen kimi bağlantılar sayısal ve objektif olarak gösterilmiştir. Bu anlamlı ilişkilerin bazıları için benzer konularla yapılan çalışmalarda da ön kabuller sunulmaktadır. Diğer çalışmaların kurgu ve sonuçları ile karşılaştırma yapmadan önce, istatistiksel olarak anlamlı bulunan, bir kısmı klinik deneyim ile doğru kabul edilen fakat sayısal olarak gösterildiği çalışma az olan ya da hiç olmayan bazı sonuçları tekrar gözden geçirmek gerekmektedir.

Çalışmamız örnekleme tanı anında kemik, reyonel olmayan lenf nodu ya da uzak organ metastazlarından en az birisine sahip, hormonoterapi ve kemoterapiyi beraber alan 48 hastadan oluşmaktadır. Bu hastaların biyopsilerinin %91,7'sinde bilateral prostat kor tutulumu, %85,4'ünde apeks, tümünde ise orta lob ve bazal lob tutulumu beraber mevcuttur. %68,8 hastada biyopside perinöral invazyon pozitifdir. Bu yüksek oranlar bize ileri evre prostat kanserinin beklenildiği şekilde organın tümünü ve organ dışını tutmaya meyilli olduğunu, perinöral invazyon gibi kötü prognozu gösteren histopatolojik özelliklerin yüksek oranda mevcut olduğunu sayısal ve objektif olarak tekrar göstermiştir. Çalışmamıza göre tanı ya da takipte hidronefroz saptanması ile hastanın tanı anındaki (biyopsi zamanı) kreatinin yüksekliği arasında anlamlı ilişki vardır (**p<0,001**). Tanıda hidronefrozu olan ya da takipte gelişecek olan grupta tanı anında medyan kreatinin 1,33 mg/dL iken, olmayan grupta bu sayı 0,82 mg/dL'dir. Bu veri, kreatinin yüksekliği ile hidronefroz arasındaki doğal olarak beklenen ilişkiyi sayısal olarak gösterdiği için önemlidir.

Tanıda idrar kültüründe üreme olacak şekilde idrar yolu enfeksiyonu saptanması ile hastada hidronefroz olması arasında da (**p=0,002**), takipte idrar kültüründe üreme olacak şekilde idrar yolu enfeksiyonu saptanması ile hastada hidronefroz olması arasında da (**p=0,003**) anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Bu durum obstrüksiyonun üriner sistemde enfeksiyon riskini arttırdığını, takiplerde de tekrar ederek -dolayısıyla yineleyen şekilde- objektif olarak idrar kültürü antibiyogram ile, sayısal olarak göstermesi açısından değerlidir.

PSA değeri ile hidronefroz arasındaki ilişkiye gelecek olursak, tanı anı PSA değeri ile, tanıda hidronefroz olması arasında anlamlı ilişki vardır (**p=0,011**). Tanı anında hidronefrozu olan 11 hastanın, tanı anında medyan PSA değeri 155 ng/mL bulunmuştur. Tanıda hidronefrozu olmayan 37 hastanın medyan PSA değeri ise 59,6 ng/mL'dir. Bu durum daha yüksek PSA değeri ile seyreden prostat kanserinin daha agresif olacağı ve daha çok OÜ'ye sebep olacağı konusundaki ön kabulü objektif olarak kanıtlamakta ve sayısal veriye çevirmektedir.

Ayrıca takipte hormonoterapi ve kemoterapiyi takiben kastrasyon direnci saptanması ile, hastada hidronefroz olması arasında da çalışmamıza göre anlamlı ilişki vardır (**p=0,038**). Üstelik bu direncin medyan gelişme süresi de 21 ay ile, hidronefroz olmayan grubun 25 ay olan medyan kastrasyon direnç gelişme süresine göre daha kısa bulunmuştur (Tablo 2). Tanıda hidronefroz saptanan alt grup incelendiğinde ise, dirence ulaşma medyan süresinin daha da kısaldığı ve 16 ay hesaplandığı görülmektedir. Kastrasyon direnci bilindiği üzere daha agresif kanser gelişimi, daha çok komplikasyon, sağkalımda azalma gibi kötü prognostik durumlarla anılan ve hastaya yaklaşımda modifikasyon gerektiren bir durum olarak kabul edilmektedir. Görece daha yeni bir yaklaşım olan ve kılavuzlara giren 'hormonoterapi + kemoterapi' eş zamanlı tedavisi alan hasta grubumuzda, kastrasyon direncinin hem sayısal olarak gösterilmesi hem süresinin değerlendirilmesi hem de hidronefrozla ilişkisini istatistiksel olarak belirlenmesi, yine kabul gören ama objektif kanıtı sınırlı olan bir konuda değerli bir sonuç olmuştur.

Benzer hasta gruplarında yapılan prostat kanseri ve obstrüktif üropati ilişkisini inceleyen çalışmalardan Oefelein, MG. çalışmasını 260 ileri evre prostat kanserli hasta ile kurgulamıştır (38). Bunlardan OÜ saptadığı hasta sayısı 51'dir (%19,6). Söz konusu çalışma 'İleri Evre Prostat Kanseri' teşhisi için şu iki koşuldan birini içeren hastaları kabul etmiştir: Metastaz saptanan yeni tanılı hasta ya da primer lokal küratif tedavi sonrası biyokimyasal nüks olan hasta. Oefelein, MG'nin çalışmasının OÜ saptanan hasta yüzdesinin %19,6 ile bizim çalışmamızdaki %39,5 oranına göre düşük olduğunu görmekteyiz.

Bizim çalışmamızda ise sadece tanı anında kemik, rejyonel olmayan lenf nodu ya da uzak organ metastazı olan, hormonoterapi ve kemoterapiyi beraber alan hastalar mevcuttur. Daha geç tanı almış, ileri evreli, küratif tedavi seçeneği düşünülmemiş bir hasta grubumuz olduğu için, OÜ oranının daha yüksek olduğu düşünülmüştür.

Aynı çalışmada tedavide %45 TUR-P, %15,6 üreter stent uygulaması, %15,6 perkütan nefrostomi, %9,8 TUR-P ve üreter stent beraber uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise %52,6 nefrostomi, %26,3 üreter stenti, %5,2 TUR-P mevcutken, hastaların %15,7'i girişimsel tedavi olmadan izlenmiştir. Bu farkın birden fazla sebebi olduğu düşünülmüştür. Bunlardan birisi, TUR-P uygulamak için hastanın rejyonel ya da genel anestezi alması gerekliliği varken, perkütan nefrostomi için bu seviye bir anestezi uygulanmamaktadır. Dolayısıyla daha önce de belirtildiği gibi, bu çalışma ile karşılaştırıldığında bizim çalışmamızın daha ileri seviye bir kansere sahip, daha kırılğan bir hasta grubu ile yapılmış olmasının bu kararda etkili olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca yine daha önce de gösterilmiş olduğu üzere prostat kanserinde TUR pasaj uygulamasının, benign prostat büyümesi için yapılan TUR-P'ye göre daha yüksek oranla başarısızlık ve tekrar TUR ihtiyacı mevcuttur (37). Bu sebepler ve perkütan nefrostominin kesin sonuç vermesi nedeni ile iki çalışma arasında tedavi eğilimleri açısından fark olduğu düşünülmüştür.

Oefelein, MG. 'nin aynı çalışmasında obstrüktif üropati gelişimi şu iki öncül ile ilişkili bulunmuştur: hormon dirençli kansere sahip olmak veya çalışmaya katılan hastalar içinde daha yüksek evre prostat kanserine sahip olmak. Bu karşılaştırma için, bizim çalışmamızın hormonoterapi ve dosetaksel kemoterapisini beraber almaya başlayan ileri evre prostat kanseri hastalarından oluştuğunu hatırlatmamız gerekmektedir. OÜ ile ilişkili bulduğumuz kimi parametreler şunlardır: Tanı anı hasta kreatinin yüksekliği ($p<0,001$), takipte kreatinin artışı olması ($p=0,001$), tanı anında ($p=0,002$) ve takipte ($p=0,003$) hastada antibiyogram ile kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu olması, tedavi takibinde kastrasyon direnci gelişmesi ($p=0,038$) ve tanı anı PSA yüksekliği (tanıda Hidronefroz ile) ($p=0,011$).

Oefelein, MG. 'nin çalışmasında 'hormon dirençli kanser' olarak göze çarpan hasta grubunun bir kısmının, bizim çalışmamızda hormonoterapi ile dosetaksel de verildiği için kendisine 'tedavi takibinde PSA nüksü-kastrasyon direnci' şeklinde anlamlı yer bulduğu düşünülebilir. Yine Oefelein, MG. 'nin kendi hastalarından 'daha' yüksek evre kansere sahip olanların OÜ için daha riskli olduğunu bulması ile, bizim çalışmamızda medyan değer 155 ng/mL olacak şekilde tanı anındaki yüksek PSA değeri ile tanı anındaki OÜ'nün anlamlı ilişkisinin, Oefelein, MG. 'nin çalışması ile uyumlu olduğu görülmüştür. Zira tanı anında OÜ saptanmayan hasta grubumuzda medyan PSA değeri 59,6 ng/mL'dir.

Oefelein, MG. ve arkadaşlarının benzer tarihlerde ve benzer hasta grubu ile yaptığı başka bir yayında ise androjen deprivasyon terapisindeki 254 hasta, sağkalım açısından değerlendirilmiştir (44). Bizim çalışmamızda sağkalım değerlendirilecek kadar uzun süre takip mevcut olmamakla beraber, sağkalıma etkisi araştırılan faktörlerin çalışmamız ile benzerliği, söz konusu yayının sonuçlarını bizim için önemli hale getirmektedir. Bu çalışmada yüksek nadir PSA, daha geç yaşta tanı alınması, tedavi öncesi daha düşük testosteron seviyesi, obstrüktif üropati gelişmesi, tütün kullanım öyküsü ve yüksek alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinin sağkalıma negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (44). Çalışmamız sonuçlarını hatırlayacak olursak, bizim OÜ ile ilişkili bulduğumuz kimi parametreler şunlardır: Tanı anı hasta kreatinin yüksekliği (**p<0,001**), takipte kreatinin artışı olması (**p=0,001**), tanı anında (**p=0,002**) ve takipte (**p=0,003**) hastada kültür antibiyogram ile kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu olması, tedavi takibinde kastrasyon direnci gelişmesi (**p=0,038**) ve tanı anı PSA yüksekliği (tanıda Hidronefroz ile) (**p=0,011**). Oefelein, MG. ve arkadaşlarının, hormon dirençli prostat kanserli hastalar üzerine yoğunlaştığı bu çalışmasında hem yüksek tanı yaşının hem de OÜ'nün ayrı ayrı sağkalım için negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise OÜ gelişmesinin tanı yaşı ile ilişkisi saptanmamıştır. Bu iki sonuca göre, halihazırda ileri tanı yaşında olup, takibinde OÜ gelişen hasta grubu, sağkalım açısından daha dezavantajlıdır denebilir.

Yine bu çalışmada nadir PSA yüksekliği sağkalım için negatif etkili bulunmuştur (44). Bizim çalışmamızda ise, PSA ile ilgili şu sonuçlara ulaşılmıştır; OÜ'nün tanı anı PSA yüksekliği ve tedavide kastrasyon direnci ile ilişkisi mevcuttur. İki çalışmanın sonuçları beraber değerlendirildiğinde, nadir PSA'sı yüksek hastanın sağkalımının daha kötü olacağı, bu hasta grubunda bizim çalışmamızdaki ortalama değerler göz önüne alındığında (bkz: Bulgular) tanı anı PSA yüksekliği ve tedavide kastrasyon direnci de var ise, kendisi de sağkalım için negatif etkisi olan OÜ'nün gelişme riskinin artacağı söylenebilir. Oefelein, MG. ve arkadaşlarının bu çalışmasında sağkalım için negatif etkili bulunan ALP, testosteron seviyesi ve tütün kullanım öyküsünün ise, bizim çalışmamızda OÜ ile ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Son olarak bizim çalışmamızda OÜ ile, Oefelein, MG. ve arkadaşlarının çalışmasında ise sağkalım ile Gleason Skoru ya da ISUP anlamlı istatistiksel ilişki içinde bulunmamıştır. Bunun nedeninin iki çalışmada da halihazırda daha yüksek skorlu ve agresif seyreden hasta gruplarının kullanılması ve hastaların çoğunun kısıtlı ve yüksek bir skor aralığında olması gösterilebilir. Oefelein, MG. ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama Gleason skoru 8 (ISUP 4) iken, bizim çalışmamızda ortalama ISUP 4.6 hesaplanmıştır.

Paul, AB. ve arkadaşlarının çalışmasında farklı evrelerde prostat kanseri olan 820 hastadan- mesane çıkım obstrüksiyonu olanlar dışlandığında- bilateral üreter obstrüksiyonu ve üre yüksekliği saptanan 36 hasta (%4,3) kaldığı görülmüştür (39). Bu çalışmada mesane çıkım obstrüksiyonu kabul edilen hastalar; halihazırda renal yetmezliği gösteren laboratuvar değerleri sonda takılarak gerileyen hastalar ile işeme sonrası rezidü idrar miktarı 100 cc üstü olan hastalar olarak belirlenmiştir. Bu %4,3'lük oranın bizim çalışmamıza göre (19/48 kişi, %39,5) çok düşük olmasının kimi sebepleri vardır. Öncelikle bahsedildiği üzere Paul, AB. ve arkadaşlarının çalışmasında mesane çıkım obstrüksiyonlu hastalar dışlanmıştır, bizde ise bu hasta grubu çalışmaya dahildir. Ayrıca söz konusu çalışma tüm evrelerden prostat kanserli 820 hasta ile yapılmıştır. Yazıda bu örnekleme çoğunluğu lokal hastalığın oluşturduğu anlaşılmaktadır. Dolayısı ile bizim çalışmamız OÜ riski direkt olarak daha yüksek, hormon ve kemoterapi endikasyonu olan ileri evre hastalardan oluştuğu için oranlar arasında fark mevcuttur.

Ayrıca Paul, AB. ve arkadaşları bu oranı hem ‘bilateral obstrüksiyon’ hem de ‘üre yüksekliği’ beraber saptanan hastalar içindir. Bizim çalışmamız azotemi olsun ya da olmasın, unilateral ya da bilateral tüm dilatasyonları kapsamaktadır.

Paul, AB. ve arkadaşlarının çalışmasında bilateral üreter obstrüksiyonu ve üre yüksekliği saptanan 36 hastanın 10 tanesi (%28) bizzat azotemi semptomları ile ilk defa kliniğe başvurmuş ve ileri tetkik sonrası prostat kanseri teşhisi almıştır (39). Bizim çalışmamızda ise tanı anında 11 (%22,9) hastada tek ya da çift taraflı hidronefroz mevcut olup, laboratuvar sonuçlarına göre bunların 9 (%18,75) tanesinde kreatinin yüksekliği/GFR düşüşü saptanmıştır. Bu oranlar fark edildiği üzere Paul, AB. ve arkadaşlarının çalışması için bilateral üreter obstrüksiyonu ve üre yüksekliği saptanan 36 hasta için, bizde ise tüm örneklem olan 48 kişilik ileri evre prostat kanserli hasta grubu için hesaplanabilmektedir. Yüzdeler yakın olmakla beraber, sağlıklı bir karşılaştırma için söz konusu çalışmanın 820 hastasının tanı anında ileri evre olanlarından kaçının azotemi semptomları ya da GFR düşüşü ile başvurduğunun bilinmesi gerekmekte olup, bu veri elimizde bulunmamaktadır.

Paul, AB. ve arkadaşlarının çalışmasındaki bilateral üreter obstrüksiyonu ve üre yüksekliği saptanan 36 hastadan dekompresyon için girişimsel tedavi alanlarının sayısı 16’dır. Bunların 9’u nefrostomi, 5’i stent, 2’si ise üreteroneostomi ile tedavi edilmiştir (39). Bu tedaviler arasında TUR pasaj ya da sondalı takip seçeneğinin olmama sebebi ise, daha önce de belirtildiği üzere kimi kriterler uygulanarak mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastaların çalışmadan dışlanmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda tedavi için 10 nefrostomi, 5 üreter stenti, 1 TUR-P mevcutken, hastaların 3’ü girişimsel tedavi olmadan izlenmiştir. İlk göze çarpan iki çalışmadaki nefrostomi ve üreter stenti sayılarının benzerliği olmuştur. İkincil olarak ise, Paul, AB. ve arkadaşlarının çalışmasında iki hastanın dekompresyon için açık cerrahi yöntem ile tedavi edildiği, bu uygulamaların zaman içinde çok iyi seçilmiş sınırlı bir hasta grubu hariç artık uygulanmadığı söylenebilir. Zira bizim çalışmamızda dekompresyon için açık cerrahi geçiren hasta yoktur.

Paul, AB. ve arkadaşlarının çalışmasında biyopsi ile teşhisten sonra gelişen bilateral üreter obstrüksiyonunun gelişme süresi ortalama 29 ay bulunmuştur (39). Bizim çalışmamızda ise takipte kreatinin artışı saptanan hastaların (%18,8) ortalama kreatinin artış saptanma süresi 18,7 aydır. Teşhiste hidronefrozu olmayıp takipte hidronefroz gelişen hastaların ise (%16,6) ortalama hidronefroz gelişim süresi 22 aydır. Bizim çalışmamızda da hastaların çoğunluğunda (%77,7) bilateral hidronefroz saptanmıştır. Süreler birbirinden çok farklı olmamakla beraber, bizim çalışmamızda daha kısa sürede hidronefroz ve/veya kreatinin artışı saptanmasının nedeninin, Paul, AB. ve arkadaşlarının süre hesabı için obstrüksiyonun bilateral saptanmasını eşik olarak almaları olduğu düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda ortalama süreyi daha kısa gösterecek şekilde tek taraflı, azotemi yaratmayan üriner dilatasyonlar da ilk saptandıkları andan itibaren sayısal hesabın içerisinde mevcutturlar. Bu da söz konusu süre farkını, bizim çalışmamız için daha kısa olacak şekilde değiştirmektedir.

Son olarak bu çalışmadaki (39) nihai sonlanım noktasından bahsetmek için bilateral üreter obstrüksiyonu ve üre yüksekliği saptanan 36 hastanın iki temel gruba ayrıldığını belirtmemiz gerekiyor: Obstrüksiyon teşhisinden önce hormonoterapi almış olanlar (24 kişi) ve olmayanlar (12 kişi). Dekompresyon için girişimsel müdahalenin hastanede kalış süresi ve sağkalıma etkileri değerlendirildiğinde, Paul, AB. ve arkadaşlarının önerisi henüz klasik hormonoterapi yöntemlerini tüketmemiş hastalarda (hormon naif) bu müdahalenin gerekli ve yararlı olduğu şeklindedir. Fakat hormonoterapiye rağmen gelişen OÜ'de hem sağkalım hem hastanede kalış süreleri değerlendirildiğinde, sadece istisnai durumlarda dekompresyon için girişimsel müdahale önerilmektedir. Terminal evre kabul ettiği bu hasta grubu için, dilatasyona ve renal yetmezliğe müdahalenin yarardan çok zararı olacağı ve işlemin gereksiz ve riskli olduğu yorumunu yapmaktadır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda sağkalım hesabı yapılacak süre takip olmadığı için karşılaştırılamamaktadır.

Ayrıca Paul, AB. ve arkadaşlarının çalışmayı yaptığı zaman göz önünde bulundurulursa hem hastalık evrelemesindeki değişim hem hormonoterapi için kullanılan, çalışmamızın 'Metastatik Prostat Kanseri Tedavi' kısmında bahsedilen, daha fazla yolağa etkili daha etkili yeni hormonal ajanlar mevcuttur. Ayrıca yine aynı kısımda bahsedilen yeni çalışmalar ile bizim hasta grubumuzda da uygulandığı üzere hormonoterapi ve kemoterapinin eş zamanlı kullanım gibi gelişmeler ile, söz konusu çalışmanın sağkalım üzerine yorumlarını, 'terminal hasta' tanımını güncel kabul etmek doğru olmayacaktır.

Emrich LJ. ve arkadaşlarının 1020 ileri evre prostat kanseri hastası ile prognostik faktörleri araştırdığı çalışması mevcuttur (45). Bu çalışmanın sonuçlarına göre sağkalım zamanını negatif etkileyen, bizim çalışmamızda da değerlendirilmiş olan kimi parametreler şunlardır; hastanın kötü hormon yanıtı, obstrüktif semptom varlığı, ileri tümör evresi ve tanı anındaki ileri hasta yaşı. Hem Emrich LJ. ve arkadaşlarının (45) hem de Paul, AB. ve arkadaşlarının (39) çalışmaları prognostik öğeleri, sağkalım yolu ile araştırmış olup, daha önce de belirtildiği üzere bizim çalışmamız hem daha kısa takip süresine sahip olduğu hem de OÜ oluşumu temelli bir çalışma olduğu için, bu yönden karşılaştırmak mümkün olmamaktadır. Yine de iki çalışma için benzer faktörler üzerinden bir okuma yapılabilir. Emrich LJ. ve arkadaşları hastanın hormonal tedaviye yanıtınsızlığının kötü prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Hatırlanacağı üzere bizim çalışmamızda tedavi takibinde kastrasyon direnci olması (**p=0,038**) ve tanı anı PSA yüksekliği (**p=0,011**) OÜ gelişimi ile anlamlı ilişkili bulunmuştu. İki çalışma da kendi sonlanım noktalarında, kastrasyon direnci (biyokimyasal nüks) oluşması durumunu anlamlı bulmuştur. Ayrıca Emrich LJ. ve arkadaşları hastada obstrüktif semptom varlığını, sağkalım verileri ile değerlendirdiklerinde kötü prognostik faktör olarak saptamışlardır. Böylece bizim çalışmamızın odak noktası olan OÜ'nün ileri evre prostat kanseri için önemi tekrar gösterilmiştir.

Emrich LJ. ve arkadaşları ileri tanı yaşı ve ileri tümör evresinin de kötü prognostik öğeleri olduğunu saptamıştır. Bizim çalışmamızda OÜ gelişimi ile tanı yaşı arasında anlamlı istatistik bağ bulunmamıştır. Emrich LJ. ve arkadaşların yüksek tümör evresinin kötü prognostik bulgu olduğunu saptaması ile, bizim çalışmamızda daha önce de belirtildiği gibi tedavi takibinde kastrasyon direnci olması (**p=0,038**) ve tanı anı PSA yüksekliğinin (**p=0,011**) OÜ ile anlamlı ilişkisi mevcut olup bu bulgular birbiri ile örtüşmektedir. Toparlanacak olursa, Emrich LJ. ve arkadaşları hastanın hormon yanıtı, obstrüktif semptom varlığı, ileri tümör evresi ve tanı anındaki ileri hasta yaşını, kötü prognostik faktörler olarak belirlemişlerdir. Biz ise tanı anı hasta kreatinin yüksekliğinin (**p<0,001**), takipte kreatinin artışı olmasının (**p=0,001**), tanı anında (**p=0,002**) ve takipte (**p=0,003**) hastada kültür antibiyogram ile kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu olmasının, tedavi takibinde kastrasyon direnci olmasının (**p=0,038**) ve tanı anı PSA yüksekliğinin (**p=0,011**), halihazırda Emrich LJ. ve arkadaşlarına göre (45) kötü bir prognostik faktör olan OÜ gelişmesi ve obstrüktif semptom saptanması durumları ile ilişkisini göstermiş olduk.

Sonuç ve Öneriler

Çalışmamız ileri evre prostat kanseri saptanan ve medikal tedavi alan hasta grubunda obstrüktif üropati gelişimine etkili parametreler ve bu klinik durumun sonuçlarını incelemiştir. 48 hastadan hidronefroz saptanan 19 hastanın 11'i tanı anında teşhis edilen, 8'i ise takipte gelişen hidronefroza sahiptir. Takipte gelişen hidronefrozun ortalama gelişme süresi 22 ay olarak hesaplanmıştır. Teşhiste normal kreatinin değerleri olan hasta grubundan ise kreatinin üst sınırın üstüne çıkana kadar geçen ortalama süre 18,7 ay olarak hesaplanmıştır. Saptanan yükselmiş kreatinin değerlerinin ortalaması 2,91 mg/dL bulunmuştur. Hastaların çoğunluğun (%78) nefrostomi ve anterograd stent ya da retrograd stent ile tedavi edildiği görülmüştür. TUR ya da medikasyona cevabın beklenmesi (izlem) yöntemlerinin daha az tercih edildiği, açık yöntem ile obstrüksiyonun giderilmesinin ise hiç kullanılmadığı görülmüştür.

Kastrasyon direnci bu hasta grubunda tedaviye yanıtızsızlık açısından önem arz eden, prognozu etkileyen önemli bir fenomendir. Çalışmaya katılan hastalarda direnç gelişen tüm hastalar için hesaplandığında medyan nüks süresi 24 ay bulunmuştur. Tanıda hidronefroz saptanan hasta grubunda medyan kastrasyon direncine ulaşma süresi 16, olmayanlarda 25 aydır. Takipte hidronefroz gelişen hastalarda ise medyan kastrasyon direncine ulaşma süresi 25,5 ay iken, gelişmeyenlerde bu süre 24 aydır. Tanıda hidronefroz saptanan grup dışında kastrasyon direnci gelişme süreleri hem biyokimyasal hem de klinik olarak beklenen 2-3 yıllık süreye uymaktadır. Bu durum iki şekilde açıklanabilir, birincisi tanıda hidronefroz saptanan hasta grubunun, semptomatik olana kadar teşhis almamış (geç teşhis) hastalar olduğu ve dolayısı ile kastrasyon direncine teşhisin medyan olarak 16. ayında ulaştığı şeklindedir. İkinci olaraksa tanı anında saptanan hidronefrozun hastalığın daha hızlı ilerleyen ve agresif bir formu olduğu dolayısı ile de direnç süresin öne çekildiği şeklindedir. Biz çalışmamızdaki bu hasta grubunun iki açıklamadan da hastalar içerecek şekilde heterojen bir hasta grubu olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamıza göre hastada hidronefroz varlığı tanı anı hasta kreatinin yüksekliği ($p<0,001$), takipte kreatinin artışı olması ($p=0,001$), tanı anında ($p=0,002$) ve takipte ($p=0,003$) hastada kültür antibiyogram ile kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu olması, tedavi takibinde kastrasyon direnci gelişmesi ($p=0,038$) ve tanı anı PSA yüksekliği (tanıda Hidronefroz ile) ($p=0,011$) ile istatistiksel anlamlı ilişki içerisindedir.

Çalışmanın verileri göz önüne alındığında OÜ'nün hasta ve prostat kanseri özellikleri ile kimi istatistiksel anlamlı özellikleri gösterilmiştir. Müdahale edilmediğinde ya da geciktiğinde, beklenildiği üzere hastada renal yetmezlik yarattığı gösterilmiştir. Aynı şekilde kültür antibiyogramla gösterilecek şekilde enfeksiyona meyil oluşturduğu da saptanmıştır. Hidronefrozun kanser özellikleri ile ilişkisine bakıldığında ise görülmektedir ki, tanı anı PSA yüksekliği, hastada OÜ riski açısından anlamlı olup, agresif kanser ile OÜ arasında anlamlı ilişki vardır. Ayrıca takip ve tedavide önemli bir dönüm noktası olan kastrasyon direncinin, OÜ gelişmesi ile anlamlı ilişkisi olduğu, bu iki mortalite ve morbidite açısından önemli ve riskli durumun, birbiri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tüm bu sayısal veriler ve istatistikler sonucunda söylenebilir ki, ileri evre prostat kanseri hem multidisipliner yaklaşım hem de multimodal tedavi gerektiren bir hastalıktır. OÜ gelişen ya da gelişme riski olan hastalarda böbrek fonksiyonları çok dikkatli gözlenmeli, daha çok minimal invaziv olan girişimler tercih edilmeli ve zamanlaması doğru yapılmalı, üriner enfeksiyonlara karşı çok dikkatli olunmalıdır. Yüksek PSA değerleri ve/veya kastrasyon direnci gelişimine hem hastanın prognozu açısından dikkatli yaklaşılmalı hem de OÜ ile anlamlı ilişkilerinin gösterildiği unutulmamalıdır. Hidronefroz ve kastrasyon direncinin gelişme süreleri ile göz önüne alındığında ve kreatinin artış gösterdiği zaman aralıkları değerlendirildiğinde ise, medikal tedavi alan ileri evre prostat kanserli hasta grubunda, tedavi ve takibin ikinci yılının ortası ve sonlarının, hastayı tekrar değerlendirmek, yeni tedavi seçeneklerini ortaya koymak ve oluşabilecek komplikasyonlar için dikkatli olunması açısından en kritik zaman aralığı olduğu söylenebilir.

Özet

Çalışmada ileri evre prostat kanserli hastalarda gelişen obstrüktif üropati (OÜ) ile bu hastaların yaşı, renal fonksiyonları, üriner enfeksiyon oranları, prostat spesifik antijen (PSA) değerleri, evreleri, kanser tedavilerine yanıtları ve dirençleri, yeni tedavilere duyulan ihtiyaç oranları arasındaki ilişki ve OÜ tedavileri araştırılmıştır.

Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversite Üroloji kliniğine 2017 Ocak – 2021 Mart ayları arasında başvuran, yeni teşhis konan metastatik prostat kanseri hastaları ile yapılmıştır. Bu hastalardan güncel kılavuz önerileri doğrultusunda hormonoterapi ile dosetaksel kemoterapisini beraber almaya uygun 48'inin tümü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar tedavi süresince takip edilmiş ve çalışma ile ilgili verileri toplanmıştır.

48 hastadan hidronefroz saptanan 19 hastanın 11'i tanı anında teşhis edilen, 8'i ise takipte gelişen hidronefroza sahiptir. Çalışmamıza göre hastada hidronefroz varlığı tanı prostat kanseri tanı anında hasta kreatinin yüksekliği, takipte kreatinin artışı olması, tanı anında ve takipte hastada kültür antibiyogram ile kanıtlanmış idrar yolu enfeksiyonu olması, tedavi takibinde kastrasyon direnci gelişmesi ve tanı anı PSA yüksekliği (tanıda Hidronefroz) ile istatistiksel anlamlı ilişki içerisinde. Hastaların çoğunluğun (%78) nefrostomi ve anterograd stent ya da retrograd stent ile tedavi edildiği görülmüştür.

Sonuç olarak OÜ gelişen ya da gelişme riski olan hastalarda böbrek fonksiyonları çok dikkatli gözlenmeli, daha çok minimal invaziv olan girişimler tercih edilmeli ve zamanlaması doğru yapılmalı, üriner enfeksiyonlara karşı çok dikkatli olunmalıdır. Yüksek PSA değerleri ve/veya kastrasyon direnci gelişimine hem hastanın prognozu açısından dikkatli yaklaşılmalı hem de OÜ ile anlamlı ilişkilerinin gösterildiği unutulmamalıdır. Hidronefroz ve kastrasyon direncinin gelişme süreleri göz önüne alındığında ve kreatinin artış gösterdiği zaman aralıkları değerlendirildiğinde ise, medikal tedavi alan ileri evre prostat kanserli hasta grubunda, tedavi ve takibin ikinci yılının ortası ve sonlarının, hastayı tekrar değerlendirmek, yeni tedavi seçeneklerini ortaya koymak ve oluşabilecek komplikasyonlar için dikkatli olunması açısından en kritik zaman aralığı olduğu söylenebilir.

Summary

Approach to Urinary Obstruction in The Diagnosis and Follow-up of Prostate Cancer

In this study, the relationship between obstructive uropathy (OU) detected patients with advanced prostate cancer and patient age, renal function, urinary infection rate, prostate specific antigen (PSA) value, stage, response and resistance to cancer treatment, rate of need for further cancer treatments, and OU treatments has been researched. The study was conducted with newly diagnosed metastatic prostate cancer patients who applied to Manisa Celal Bayar University Urology Department between January 2017 and March 2021. 48 of these patients, who were eligible to receive hormonal therapy and docetaxel chemotherapy together, were included in the study in line with the current guideline recommendations.

Of the 48 patients, 19 patients were found to have hydronephrosis. While 11 patients had hydronephrosis diagnosed at the time of diagnosis, 8 patients had hydronephrosis during follow-up. According to our study, the presence of hydronephrosis in the patient is in a statistically significant relationship with elevated creatinine at the time of diagnosis, increased creatinine in the follow-up, urinary tract infection proven by culture antibiogram at the time of diagnosis and during follow-up, development of castration resistance in the follow-up of treatment and high PSA values at the time of diagnosis (Hydronephrosis at diagnosis). It was observed that most patients (78%) were treated with nephrostomy and antegrade stent or retrograde stent.

As result, kidney functions should be observed very carefully in patients who develop or are at risk of developing OU and minimally invasive procedures should be preferred and timed correctly. Physicians should be very careful against urinary infections. The development of high PSA values and/or castration resistance should be approached carefully in terms of the patient's prognosis, it should not be forgotten that their significant relationship with OU has been demonstrated. Considering the timing of hydronephrosis, castration resistance and creatinine increase, the middle and end of the second year of treatment in this patient group is the most critical time to reevaluate the patient, to reveal new treatment options, and to be alert for possible complications.

Kaynaklar

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63–89.
2. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*. 2012;30(2):143–8.
3. Goldberg H, Baniel J, Yossepowitch O. Defining high-risk prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2013;23(4):337–41.
4. Abouassaly R, Thompson IM, Platz EA, et al. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: Kavoussi RL, Partin AW, Novick AC, et al., editors. *Campbell's urology*, 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics , 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):1–25.
6. Huang J, Vicini FA, Williams SG, et al. Percentage of positive biopsy cores: A better risk stratification model for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2012;83(4):1141–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.09.043>
7. Van Leenders GJLH, Van Der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(8):E87–99.
8. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4. In.
9. Chang AJ, Autio KA, Roach M, et al. High-risk prostate cancer-Classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(6):308–23.
10. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2009;302(11):1202–9.
11. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: The current position. *BJU Int*. 2008;102(1):10–4.

12. Fossati N, Willemse PPM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(1):84–109.
13. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*. 2016;122(13):2004–11.
14. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012;61(1):11–25.
15. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the Definition of Castrate Levels of Testosterone. 1995;4295(00):1021–4.
16. U.S. Food and Drug Administration approves abiraterone acetate in combination with prednisone for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2018 [access date March 2021].
17. U.S. Food and Drug Administration approves enzalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer 2019 [access date March 2021].
18. U.S. Food and Drug Administration approves apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. 2019 [access date March 2021].
19. Oliver Sartor, M.D., and Johann S. de Bono, M.B., Ch.B. PDC. Metastatic Prostate Cancer. *new engl J Med*. 2017;645–57.
20. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163–77.
21. Feyerabend S, Protheroe A, Ph D, Porre P De, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. 2017;1–9.
22. Deprince K, Naini V, Pharm D, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(1):13–24.

23. Keizman D, Fosboel MO, Reichegger H, et al. Imaging response during therapy with radium-223 for castration-resistant prostate cancer with bone metastases — analysis of an international multicenter database. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2017;20(3):289–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/pcan.2017.6>
24. Zajdlewicz L, Hyde MK, Lepore SJ, et al. Health-Related Quality of Life after the Diagnosis of Locally Advanced or Advanced Prostate Cancer. *Cancer Nurs*. 2017;40(5):412–9.
25. Cereceda LE, Flechon A, Droz J. Management of Vertebral Metastases in Prostate Cancer : A Retrospective Analysis in 119 Patients. *Clin Prostate Cancer* [Internet]. 2003;2(1):34–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CGC.2003.n.010>
26. Hoskin P, Sundar S, Reczko K, et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:1–9.
27. Patel K, Batura D. An overview of hydronephrosis in adults. *Br J Hosp Med*. 2020;81(1):1–8.
28. Friedlander JI, Duty BD, Okeke Z, et al. Obstructive uropathy from locally advanced and metastatic prostate cancer: An old problem with new therapies. *J Endourol*. 2012;26(2):102–9.
29. Zul Khairul Azwadi I, Norhayati MN, Abdullah MS. Percutaneous nephrostomy versus retrograde ureteral stenting for acute upper obstructive uropathy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86136-y>
30. Kouba E, Wallen EM, Pruthi RS. Management of Ureteral Obstruction Due to Advanced Malignancy: Optimizing Therapeutic and Palliative Outcomes. *J Urol*. 2008;180(2):444–50.
31. Tseng TY, Stoller ML. Obstructive Uropathy. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2009;25(3):437–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2009.06.003>

32. Sutaria PM, Staskin DR. Hydronephrosis and renal deterioration in the elderly due to abnormalities of the lower urinary tract and ureterovesical junction *. *Int Urol Nephrol*. 2000;119–26.
33. Christman MS, L'Esperance JO, Choe CH, et al. Analysis of Ureteral Stent Compression Force and its Role in Malignant Obstruction. *J Urol*. 2009;181(1):392–6.
34. Chiou RK, Chang WY, Horan JJ. Ureteral obstruction associated with prostate cancer: The outcome after percutaneous nephrostomy. *J Urol* [Internet]. 1990;143(5):957–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)40150-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)40150-9)
35. Röllig C, Wöckel A, Weibach L. Management of obstructive uropathy patients with advanced prostate cancer -A systematic review. *Onkologie*. 2009;32(11):680–4.
36. Crain DS, Amling CL, Kane CJ. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer. *J Urol*. 2004;171(2 I):668–71.
37. Marszalek M, Ponholzer A, Rauchenwald M, et al. Palliative transurethral resection of the prostate: Functional outcome and impact on survival. *BJU Int*. 2007;99(1):56–9.
38. Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer. *Urology*. 2004;63(6):1117–21.
39. PAUL AB, LOVE C, CHISHOLM GD. The management of bilateral ureteric obstruction and renal failure in advanced prostate cancer. *Br J Urol*. 1994;74(5):642–5.
40. Pascoe C, Manning TG, Wetherell D, et al. Ureteral intramural metastatic deposit of prostate cancer with ureteric obstruction. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:2017–9.
41. Schneider S, Popp D, Denzinger S, et al. A rare location of metastasis from prostate cancer: Hydronephrosis associated with ureteral metastasis. *Adv Urol*. 2012;2012.

42. SANDHU DPS, MAYOR PE, SAMBROOK PA, et al. Outcome and Prognostic Factors in Patients with Advanced Prostate Cancer and Obstructive Uropathy. *Br J Urol*. 1992;70(5):412–6.
43. Harris MRE, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy; how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(1):42–4.
44. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI. Survival of patients with hormone refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era. *J Urol*. 2004;171(4):1525–8.
45. Emrich LJ, Priore RL, Murphy GP, et al. Prognostic Factors in Patients with Advanced Stage Prostate Cancer. *Cancer Res* [Internet]. 1985;45(October):5173–9. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/45/10/5173.full.pdf>