



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİ NESİL ANDROJEN BLOKERİ KULLANAN
METASTATİK PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA
KOGNİTİF FONKSİYON VE UYKU KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul ÇETİN

ANTALYA

2023



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YENİ NESİL ANDROJEN BLOKERİ KULLANAN
METASTATİK PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA
KOGNİTİF FONKSİYON VE UYKU KALİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul ÇETİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA

2023

TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca mesleki ve diğer bir çok alanda kendisinden çok şey öğrendiğim, değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI'ya,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince, engin bilgi ve deneyimleri ile desteğini esirgemeyen, değerli katkıları ile çalışmalarımı yönlendiren, hoşgörü ve sabrıyla bana her zaman yol gösteren çok değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Sema SEZGİN GÖKSU'ya

Eğitim sürecimde önemli katkıları olan bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tüm öğretim üyelerine,

Her zaman yanımda olup bana destek olan çok değerli eşim Dr. Beyza KURT ÇETİN'e

Tüm eğitim hayatım boyunca benden asla desteklerini esirgemeyen aileme,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma en içten şekilde teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	i.v
SİMGELER ve KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. PROSTAT KANSERİ	3
1.1 Prostat Kanseri Epidemiyoloji	3
1.2 Prostat Kanseri Etyoloji ve Risk Faktörleri	6
1.2.1 Yaş	6
1.2.2 Etnisite	6
1.2.3 Aile öyküsü	6
1.2.4 Beslenme ve Diyet	6
1.2.5 Hormonlar	7
1.2.6 Sigara	7
1.2.7 İnflamasyon	7
1.3 Prostat Kanseri Patolojisi	7
1.3.1 Gleason Sistemi	8
1.4 Prostat Kanseri Kliniği	9
1.5 Prostat Kanseri Tanı	9
1.5.1 Dijital Rektal Muayene (DRE)	9
1.5.2 PSA testi	9
1.5.3 PSA İkiye Katlanma Zamanı (PSA-DT)	10
1.5.4 Transrektal Ultrason (TRUS)	10
1.5.5 Transrektal Ultrason ile Biyopsi (TRUS-Bx)	10
1.5.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme	11
1.5.7 PET-PSMA	11
1.6 Prostat Kanseri Evreleme	11
1.7 Prostat Kanseri NCCN Risk Sınıflaması	14

1.8	Prostat Kanserinde Tedavi	15
1.8.1	Aktif İzlem	15
1.8.2	Gözlem	15
1.8.3	Radikal Prostatektomi	16
1.8.4	Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu	16
1.8.5	External Işın Radyoterapisi (EBRT)	17
1.8.6	Brakiterapi	17
1.8.7	Androjen Deprivasyon Tedavisi	18
1.8.7.1	Lokalize Hastalıkta ADT	18
1.8.7.2	Lokal İleri Hastalıkta ADT	19
1.8.7.2.1	Lenf Nodu Metastazı Olan Hastada Primer ADT.	19
1.8.7.2.2	Lenf Nodu Metastazı Olan Hastada EBRT + ADT	19
1.8.7.2.3	RP + PLND Sonrası Adjuvan ADT	19
1.8.7.3	Kastrasyon Duyarlı M1 Hastalıkta ADT	20
1.8.8	Metastatik Kastrasyon Duyarlı Hastalıkta (mCSPC) Tedavi	20
1.8.9	Metastatik Kastrasyon Dirençli Hastalıkta (mCRPC) Tedavi	22
1.8.10	Yeni Nesil, Androjen Blokajı Yapan İlaçlar	22
1.8.10.1	Enzalutamide	22
1.8.10.2	Apalutamide	23
1.8.10.3	Daralutamide	23
1.8.10.4	Abirateron Asetat	24
1.8.11	Prostat Kanserinde İmmünoterapi	24
1.8.12	CRPC’de Lutesyum Lu 117 tedavisi	24
2.	UYKU KALİTESİ	24
3.	KOGNİTİF FONKSİYON	25
	GEREÇ-YÖNTEM	28
	BULGULAR	31
	TARTIŞMA VE SONUÇ	49
	KAYNAKLAR	54
	EKLER	67

ÖZET

Amaç: Uyku kalitesi ve bilişsel fonksiyonların korunması özellikle ileri yaştaki kanser hastalarında önem arz etmektedir. Metastatik prostat kanserinde hormonoterapi olarak özellikle son yıllarda sıkça kullanılmaya başlanan enzalutamid gibi yeni nesil androjen reseptör blokleri veya abirateron asetat gibi androjen sentez inhibitörü ilaçlar mevcuttur. Birinci nesil androjen deprivasyon tedavisinin bilişsel fonksiyon ve uyku kalitesi üzerine olan etkisi ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Biz de metastatik hastalarda yeni nesil tedavilerin uyku kalitesi ve bilişsel fonksiyonlara etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

Gereç: En az 3 ay yeni nesil androjen reseptör blokajı ya da androjen sentez inhibitörü kullanan 42 metastatik prostat kanserli hasta ile benzer yaş ve eğitim durumundaki sağlıklı 42 gönüllü kontrol grubu üzerinde kesitsel olarak Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve Mini Mental Durum Testi (MMSE) ölçeklerini kullanarak mevcut tedavilerin uyku kalitesi ve bilişsel fonksiyonlara etkisini inceledik.

Bulgular: Yapılan istatistik analizde total 42 hastadan oluşan çalışma grubu ve 42 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu üzerine yapılan çalışmada kognitif fonksiyonlar üzerine anlamlı bir fark çıkmazken çalışma grubundaki hastaların kontrol grubuna göre uyku kalitelerinin daha kötü olduğu sonucu elde edildi ($p<0.05$). Alt grup analizlerinde ise enzalutamid ($n=29$) kullanan hastalarda abirateron asetat ($n=13$) kullanan hastalara göre kognitif fonksiyonlarının daha kötü olduğu izlendi ($p<0.05$).

Sonuç: Mevcut bulgular ana hipotezlerimizden birisi olan yeni nesil hormonoterapilerin uyku kalitesinde kötü yönde etki ettiği sonucuna varıldı. Metastatik hastalarda sıkça kullanılan bu tedavilerin ileri yaş hastalarda önemli bir sorun olan uyku kalitesine etkileri nedeniyle tedavi seçimi yaparken göz önünde bulundurulması önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Androjen sentez inhibitörü, androjen reseptör blokleri, kognitif fonksiyon, uyku kalitesi

ABSTRACT

Purpose: It is important to protect sleep quality and cognitive functions, especially in elderly cancer patients. There are new generation androgen receptor blocker drugs such as enzalutamide or androgen synthesis inhibitor drugs such as abiraterone acetate, which have been frequently used as hormonal treatment in metastatic prostate cancer, especially in recent years. There are many studies investigating the effects of first-generation androgen deprivation therapy on cognitive function and sleep quality. We conducted this study to investigate the effects of new generation treatments on sleep quality and cognitive functions in metastatic patients.

Material: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Mini Mental State Test (MMSE) were cross-sectionally administered to 42 metastatic prostate cancer patients using new generation androgen receptor blockade or androgen synthesis inhibitors for at least 3 months and 42 healthy volunteer control groups. are of similar age and education level.) scales, we examined the effects of existing treatments on sleep quality and cognitive functions.

Results: In the statistical analysis performed on the study group consisting of a total of 42 patients and the control group consisting of 42 healthy volunteers, there was no significant difference in cognitive functions, but the sleep quality of the patients was worse in the study group than in the control group ($p < 0.05$). In subgroup analyses, cognitive functions were observed to be worse in patients using enzalutamide ($n=29$) than in patients using abiraterone acetate ($n=13$) ($p < 0.05$).

Conclusion: The current findings conclude that new generation hormonal treatments have a negative impact on sleep quality, which was one of our main hypotheses. These treatments, which are frequently used in metastatic patients, are important to consider when choosing a treatment due to their effects on sleep quality, which is an important problem in elderly patients.

Keywords: Prostate cancer, Androgen synthesis inhibitor, androgen receptor blocker, cognitive function, sleep quality

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri
ADT: Androjen Deprivasyon Tedavisi
AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
AR: Androjen Reseptörü
ASAP: Atipik Küçük Asiner Proliferasyon
ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CYBE: Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar
DFS: Hastalıksız Sağkalım
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
DRM: Dijital Rektal Muayene
EBRT: Eksternal Işın Radyoterapisi
ESMO: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FDA: Gıda ve İlaç Dairesi
FFS:
GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlemevi
GY: Gray
HBOC: Herediter Meme ve Over Kanseri Sendromu
HDR: Yüksek Doz Brakiterapi
IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IRF: Orta Derece Risk Faktörü
ISI: Uykusuzluk Şiddet İndeksi
ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği
KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LHRH: Lüteinizan Hormon Salgılayan Hormon
LDR: Düşük Doz Brakiterapi
mCRPC: Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri
mCSPC: Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri
MMR: DNA Uyuşmazlık Onarımı
MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirmesi
MoCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Ölçeği
mpMRG: Prostat Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
OS: Genel Sağkalım
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS: Progresyonsuz Sağkalım
PIN: Prostat İntraepitelyal Neoplazi
PIRADS: Prostat Görüntüleme Raporlama ve Veri Sistemi

PLND: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
PSA: Prostat Spesifik Antijen
PSA-DT: Prostat Spesifik Antijen İkiye Katlanma Zamanı
PSMA: Prostat Spesifik Membran Antijeni
PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi
RP: Radikal Prostatektomi
RR: Rölatif Risk
RT: Radyoterapi
SBRT: Sterotaktik Vücut Radyoterapisi
SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
TRUS: Transrektal Ultrasonografi
TRUS-BX: Transrektal Ultrasonografi Eşliğinde Biyopsi
TURP: Transuretral Prostat Rezeksiyonu
VKİ: Vücut Kitle İndeksi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. 2016 WHO Prostat Kanseri klasifikasyonu

Tablo 1.2. TNM Evrelemesi (American Joint Committee on Cancer

Tablo 1.3. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Prognostik Evre Grubu

Tablo 1.4. The National Comprehensive Cancer Network Klinik Prostat Kanseri Risk Sınıflaması

Tablo 2.1. Çalışmaya Katılanların Sosyo-Demografik Özellikler

Tablo 2.2. Çalışma Grupları

Tablo 2.3. Hasta Grubunda Tanıdan İtibaren Geçen Zaman

Tablo 2.4. Hasta Grubunda Taxan Bazlı Kemoterapi ve Radyoterapi Öyküsü

Tablo 2.5. Hasta Grubunda Anti-Androjen Bilgileri

Tablo 2.6. Hasta Grubunda Ek Hastalıklar

Tablo 2.7. Hasta Grubunda Antidepresan Kullanımı

Tablo 2.8. Çalışmaya Katılanların Ölçek Skorları

Tablo 2.9. PUKİ Sonuç

Tablo 2.10. Çalışma Gruplarına Göre PUKİ Puanı ve PUKİ Sonucu

Tablo 2.11. MMSE Sonuç

Tablo 2.12. Çalışma Gruplarına Göre MMSE Puanları ve MMSE Sonucu

Tablo 2.13. Hasta Grubunda Yaş ile PUKİ ve MMSE Puanları Arasındaki Korelasyon

Tablo 2.14. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Tablo 2.15. Hasta Grubunda Tanıdan İtibaren Geçen Süre ile PUKİ ve MMSE Puanları Arasındaki Korelasyon

Tablo 2.16. Hasta Grubunda Taxan Bazlı Kemoterapi Öyküsü Varlığına Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Tablo 2.17. Hasta Grubunda Radyoterapi Varlığına Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Tablo 2.18. Hasta Grubunda Kullanılan Anti-Androjene Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Tablo 2.19. Hasta Grubunda Anti-Androjen Kullanım Süresine Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Tablo 2.20. Hasta Grubunda Antidepresan Kullanımına Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1.1. Erkeklerde Dünya’da sık görülen kanser türlerinin insidansı

Grafik 1.2. Erkeklerde Dünya’da sık görülen kanser türlerinin mortalite oranları

Grafik 1.3. Erkeklerde 2020 yılına ait Dünya’daki kanser türlerinin insidans ve mortalite oranları

Grafik 1.4. Ülkelere göre kanser insidansı

Grafik 2.1. Çalışma Gruplarına Göre PUKİ Puanı

Grafik 2.2. Çalışma Gruplarına Göre MMSE-Oryantasyon Puanları

Grafik 2.3. Çalışma Gruplarına Göre MMSE- Dikkat ve Hesap Yapma Puanları

Grafik 2.4. Hasta Grubunda Yaş ile MMSE-Oryantasyon Puanı Arasındaki Korelasyon

Grafik 2.5. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre MMSE Total Puanı

Grafik 2.6. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre MMSE-Kognitif Fonksiyon Puanı

Grafik 2.7. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma Puanı

Grafik 2.8. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre MMSE-Lisan Puanı

Grafik 2.9. Hasta Grubunda Kullanılan Anti Androjene Göre MMSE Total Puanı

Grafik 2.10. Hasta Grubunda Kullanılan Anti Androjene Göre MMSE-Kognitif Fonksiyon Puanı

GİRİŞ

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın 2020 verilerine dayanarak prostat kanserinin Dünya'daki insidansı tüm kanserler içinde %7.3 ile dördüncü sıradayken erkeklerde ise bu oran %14.1 ile ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanserinin erkeklerdeki mortalite oranına baktığımızda ise Dünya'da 5. sırada yer almaktadır.[1] Prostat kanserinin mortalitesi PSA testi taramasıyla erken tanı ve tedavideki gelişmeler sayesinde 1993'teki zirveden beri %53 azalmıştır.[2]

Charles Huggins isimli ürolog androjen yoksunluğunun prostat bezlerinde atrofiye ve prostat kanserinin gerilemesine neden olduğunu 1941'de keşfetmiştir.[3] Özellikle metastatik hastalığı olanlarda, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) genellikle tedavinin ilk basamağıdır.[4] ADT kullanımı son yıllarda neredeyse 10 kat artmıştır ve prostat kanserli tüm erkeklerin yarısı tanıdan sonraki bir aşamada ADT almaktadır.[5], [6]

Son yıllarda enzalutamide ve abirateron asetat gibi bileşikler çeşitli uluslararası kılavuzlarda da belirtildiği üzere metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanserinde (mCSPC) ve metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (mCRPC) tedavide yer almaktadır. Enzalutamid hedefe yönelik bir androjen reseptör inhibitörü iken abirateron asetat da adrenal, testis ve prostat tümör dokularında eksprese edilen, androjen üretiminde görevli enzimlerden birisi olan CYP17'yi (17 alfa-hidroksilaz/C17,20-liyaz) seçici ve geri döndürülemez şekilde inhibe eder. [7]–[9]

Yapılan çalışmalarda mCSPC'de abirateron asetat ve enzalutamidin ADT'ye eklenmesi genel sağkalımda iyileşme göstermiştir.[10]–[13] Yine mCRPC'de de enzalutamide ve abirateron asetat kullanımının genel sağkalımda önemli iyileşmeler sağladığı yapılan geniş kapsamlı faz 3 çalışmalarda gözlenmiştir.[14], [15]

Kanser hastaları, genel popülasyona göre daha fazla uyku bozukluklarından etkilenirler ve yeni tanı koyulan veya yakın zamanda tedavi edilen kanser hastalarında yaklaşık %30 ila %75 arasında değişen bir uyku bozukluğu vardır.[16] Prostat kanserli hastalarda ADT kullanımı ile kötü uyku kalitesi arasında belirgin bir ilişki vardır.[17], [18] Az sayıdaki araştırma ADT'nin uyku üzerindeki etkilerine odaklanmıştır; ancak mevcut veriler bu popülasyonda uykunun bir sorun olduğunu göstermektedir.[19] Androjenlerin yoksunluğundan kaynaklanan sıcak basması, gece terlemesi ve noktüriye bağlı uykusuzluk semptomlarında ADT'nin önemli rol aldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.[20]

Beyindeki androjen reseptörlerinin fazla olması nedenli, androjenlerin mental sağlık, biliş durumu gibi alanlar üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir.[21]–[23] Androjen reseptörlerini özellikle bilişsel fonksiyonlar ve mental durum ile ilgisi olan amigdala,

pretemporal korteks, parietal lob, hipokampus eksprese eder.[24] Düşük androjen serum testosteron düzeyleri bilişsel testlerde düşük performansla ilişkilendirilmiştir.[25], [26]

Yukarıda da bahsi geçen androjen seviyelerini baskılayan ajanların sıcak basmaları, anemi, insülin direnci, yorgunluk, libido azalması, jinekomasti, osteoporoz, anksiyete, depresyon ve kardiyovasküler hastalıklara sebep olabileceği bilinmektedir.[5], [27]–[29] Yan etkilerden birisi de kognitif fonksiyon bozukluğudur.[30] Prostat kanserinde uzun süreli anti-androjen terapisinin kullanımının kognitif fonksiyon ve demans riskinde artış yapabileceği son zamanlarda ilgi görmektedir.[31] Bazı çalışmalar prostat kanserli hastalarda anti-androjen tedavinin bilişsel işlevde bozulma ile ilişkisini desteklerken[32] bazı çalışmalar ise böyle bir ilişki bulamamıştır.[33], [34] Abirateron asetat ve enzalutamide'in ise bilişsel fonksiyonlara etkisini değerlendiren ve karşılaştıran az miktarda çalışma vardır.

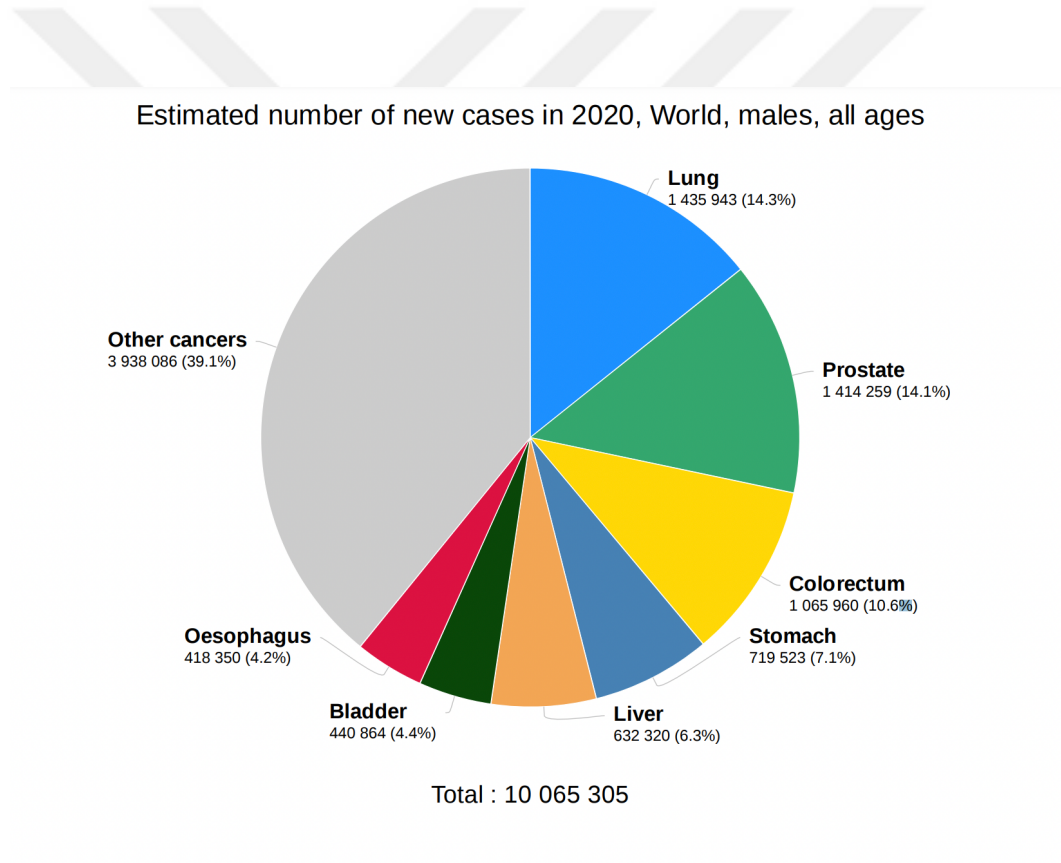
Bu araştırmadaki amacımız metastatik kastrasyon duyarlı ya da metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanılı yeni nesil androjen yolağı inhibitörü ya da androjen sentez inhibitörlerinden birisini kullanan hastalarda (çalışma grubu) ve benzer yaş grubundaki erkek gönüllülerde (kontrol grubu) kognitif fonksiyon ve uyku kalitesinin karşılaştırarak değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

1.PROSTAT KANSERİ

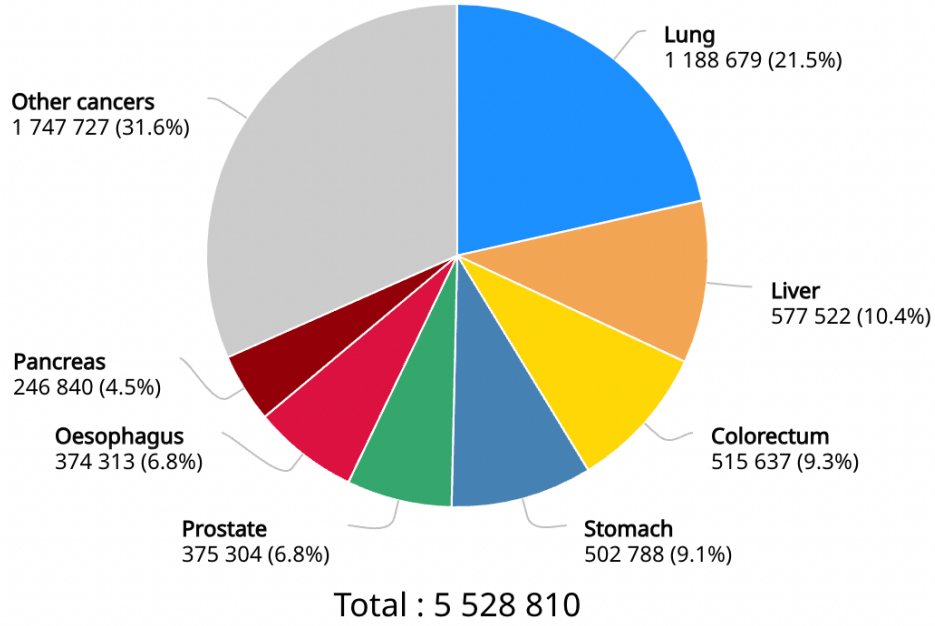
1.1 Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Dünya’da Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı’nın 2020’deki verilerine dayanarak prostat kanseri insidansı; %7.3 ile 4. Sırada yer almaktadır. Erkeklerde ise bu oran %14.1 ile 2. Sırada yer almaktadır. (Grafik 1.1) [1] Amerika Birleşik Devletleri’nde ise Prostat, akciğer ve kolorektal kanserler erkeklerde görülen tüm kanser vakalarının neredeyse yarısını (%48) oluşturmaktayken tanıların %29’unu tek başına prostat kanseri oluşturur.[35]. Prostat kanseri mortalite olarak baktığımızda ise, erkeklerde 5. Sırada yer almaktadır(Grafik 1.2.).



Grafik 1.1. Erkeklerde Dünya’da sık görülen kanser türlerinin insidansı (2020 GLOBOCAN verilerine göre).[1]

Estimated number of deaths in 2020, worldwide,, males, all ages

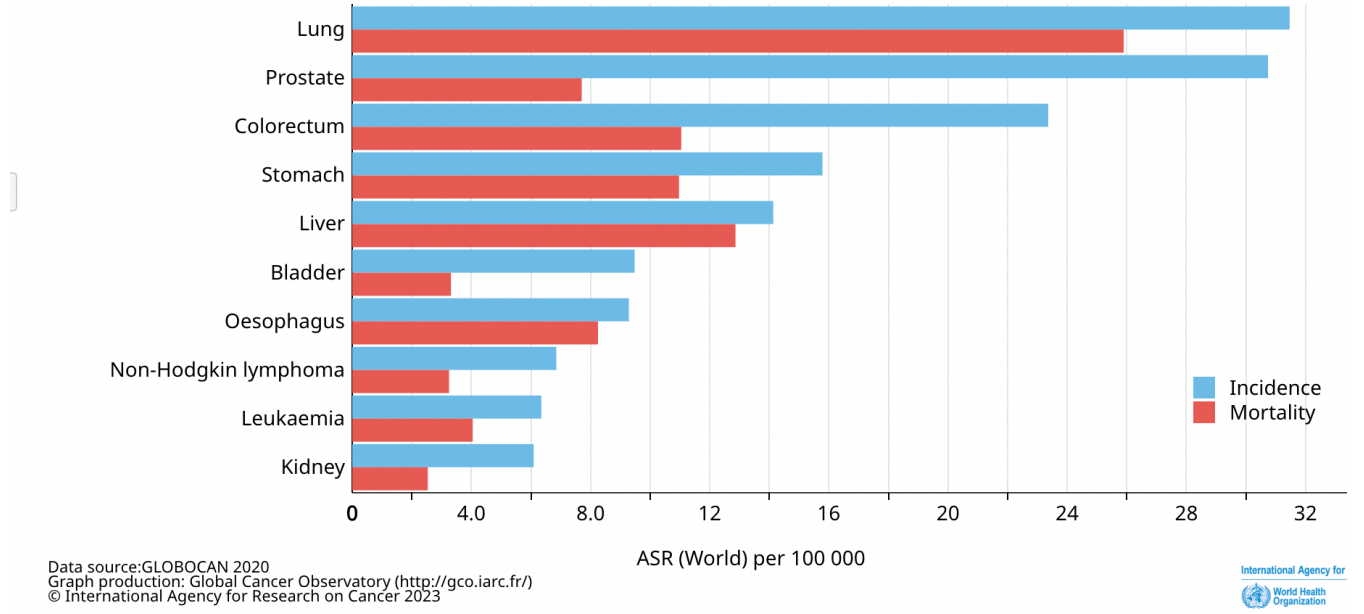


Grafik 1.2. Erkeklerde Dünya’da sık görülen kanser türlerinin mortalite oranları (2020 GLOBOCAN verilerine göre).[1]

Kanser türlerine yönelik insidans ve mortalite oranları 2020 yılına göre grafik 1.3’te verilmiştir. Prostat Kanseri 192 ülke içinden 112 ülkede erkeklerde en sık görülen kanserdir. (Grafik 1.4.)[1]. Preklinik kanserlerin saptanmasına olanak tanıyan prostat spesifik antijen (PSA) testinin ABD, Avustralya ve Kanada’da yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, 1980’lerin sonu ve 1990’ların başında prostat kanseri insidansında belirgin artış olmuştur.[36] Mortalitesi ise PSA testi taramasıyla erken tanı ve tedavideki gelişmeler sayesinde 1993’teki zirveden beri %53 azalmıştır.[2].

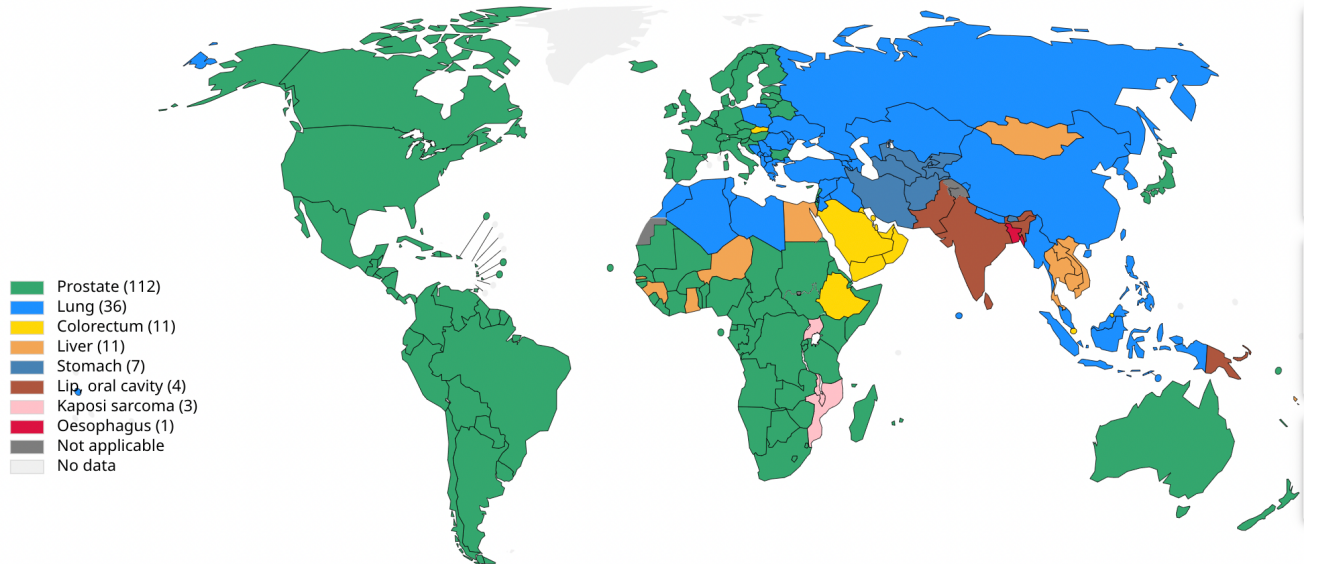
Prostat kanseri görülme sıklığı ise 2007’den 2014’e kadar yaklaşık %40 oranında azalmıştır. Ancak 2014’ten bu yana yılda %3 oranında artış izlenmiştir. Bu artışın sebebi ise lokal ileri ve metastatik hastalık tanılarındaki artışlardır.[37]

Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, World, males, all ages (



Grafik 1.3. Erkeklerde 2020 yılına ait Dünya'daki kanser türlerinin insidans ve mortalite oranları (2020 GLOBOCAN verilerine göre).[1]

Top cancer per country, estimated number of new cases in 2020, males, all ages (excl. NMSC)



Grafik 1.4. Ülkelere göre kanser insidansı (2020 GLOBOCAN verilerine göre). [1]

1.2 Prostat Kanseri Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisi diğer kanserlere nazaran büyük ölçüde bilinmemektedir. Prostat kanseri gelişimi için risk faktörleri arasında yaşlanma, ailesel kalıtım ve çevresel faktörler yer alır.[38]

1.2.1 Yaş

Yaşın ilerlemesi ile beraber prostat kanseri insidansı da artmaktadır. 50 yaşından sonra prostat kanserinin insidansı ve mortalitesi belirgin şekilde yüksektir.[39]

1.2.2 Etnisite

En yüksek Prostat kanseri insidansı Afro-amerikan erkeklerde izlenmektedir.[40]

Prostat kanserinin insidans ve mortalitesinde çeşitli ırk ve etnik gruplar arasında büyük farklılıklar mevcuttur. Siyahi bireylerde görülme oranı beyaz bireylere göre %70 daha fazladır ve siyahilerde mortalite oranları diğer tüm ırk ve etnik gruplara göre iki ila dört kat daha yüksektir.[35]

1.2.3 Aile Öyküsü

- Prostat kanserinin kalıtsal yönü güçlüdür. Ailenin her iki tarafında da prostat kanseri öyküsü olan erkeklerde, özellikle de birinci derece akrabasında 65 yaşın altında teşhis konulanlarda prostat kanseri riski daha yüksektir.[41]
- Prostat kanserinin rölatif riski (RR), birinci derece akrabalarından 1'den fazlasında aile öyküsü olan kişilerde yaklaşık 2 ila 3 kat artmaktadır. Risk, etkilenen akraba sayısı ile doğru ve bu akrabalarındaki tanı anındaki yaş ile ters orantılı gitmektedir.[42]
- Aile öyküsü güçlü olan prostat kanseri hastaları, daha genç yaşta tanı almakta ve tanı anında lokal olarak ilerlemiş hastalıkla başvurma eğilimindedir.[43]

1.2.4 Beslenme ve Diyet

Obezite, Prostat kanseri dahil olmak üzere birçok kanserle ilişkilendirilmiş bir durumdur.[44] Yüksek VKİ aynı zamanda düşük dereceli prostat kanserinin yüksek dereceli prostat kanserine ilerlemesi için de bir risk faktörüdür.[45] Alkol tüketiminin prostat kanseri riskinde çok az etkili olduğu ya da hiç etkisinin olmadığı gösterilmiştir.[46]

Serumdaki düşük seviyedeki D vitamini prostat kanseri gelişme riskini artırabilmektedir.[47]

1.2.5 Hormonlar

Testosteron, testis ve adrenal bezler tarafından üretilen ve prostat bezindeki hücre bölünmesini yönlendirmede kritik öneme sahiptir. Huggins ve meslektaşlarının çalışmaları, metastatik prostat kanseri olan erkeklere cerrahi kısırlaştırma sonrasında uygulanan testosteronun, prostat kanseri ilerleme oranlarının artmasına neden olduğunu bulmuştur.[3], [48]

1.2.6 Sigara

Sigara birçok kanser türünde önemli bir risk faktörüdür ve benzer şekilde prostat kanserinde sigara içmek genel mortalite oranlarını, kansere spesifik mortalite oranlarını ve hastalık nüksündeki riski önemli biçimde artırmaktadır. [49]

1.2.7 İnflamasyon

Prostatit, prostat kanseri gelişimi için önerilen bir risk faktörüdür. Hem prostat kanseri hem de benign durumlar için alınan dokuların histolojik analiziyle kanıtlandığı gibi, yetişkin prostatta kronik inflamasyon yaygın olarak mevcuttur.[50], [51] Mikroorganizmaların hiçbirisi tek başına prostat kanseri gelişimine neden olmadığı gösterilmiştir. [52] Benzer şekilde, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ile ilişkili riski belirlemeye yönelik çalışmalar, CYBE'lerin prostat kanseri gelişimi için risk faktörleri olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlara varmıştır.[53], [54]

1.3 Prostat Kanseri Patolojisi

Prostat bezi ceviz büyüklüğünde olup, 20 gram civarında ağırlığı ve 3 santimetre civarında uzunluğu bulunmaktadır. Toplam seminal sıvının yaklaşık üçte birini üretmektedir.[55]

Kanser, normal prostat glandüler hücrelerinde, genellikle periferik bazal hücrelerde başlayan bir mutasyonla başlar.[56]

Prostat kanseri en yaygın olarak periferik bölgesinde izlenmektedir. Özellikle de prostatın dijital rektal muayene (DRM) ile palpe edilebilen kısmında bulunur.[57]

Prostat kanseri, öncelikle organın glandüler kısmından gelişmektedir. Mikroskobik incelemede ise tipik glandüler desenler göstermektedir. Bu nedenler prostat kanserlerinin çoğu bir

adenokarsinom olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümör prostatın dışına büyüyebilir (ekstrakapsüler yayılım) veya onlarca yıl boyunca prostatın içinde lokalize olarak kalabilir.

Prostat kanseri en sık olarak kemiklere ve lenf düğümlerine metastaz yapar.

Kemiğe metastazların kısmen prostatik venöz pleksusun vertebral venlere boşalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.[57] Prostat kanseri WHO sınıflaması Tablo 1.1’de gösterilmiştir.

Table 2: The 2016 and 2004 WHO classifications of prostatic carcinoma

2016 WHO classification	2004 WHO classification
Glandular neoplasms	Glandular neoplasms
Acinar adenocarcinoma	Acinar adenocarcinoma
Intraductal carcinoma	Ductal adenocarcinoma
Ductal adenocarcinoma	
Urothelial carcinoma	Urothelial carcinoma
Squamous neoplasms	Squamous neoplasms
Adenosquamous carcinoma	Adenosquamous carcinoma
Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma
Basal cell carcinoma	Basal cell carcinoma
Neuroendocrine tumors	Neuroendocrine tumors
Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation	Endocrine differentiation within adenocarcinoma
Small cell neuroendocrine carcinoma	Small cell carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma	

WHO, World Health Organization.

Tablo 1.1. 2016 WHO Prostat Kanseri klasifikasyonu.[58]

1.3.1 Gleason Sistemi

İlk olarak 1960'larda patolog Dr. Donald Gleason tarafından geliştirilmiştir. Bu sistem tüm prostat kanseri patolojik tanımları için evrensel olarak benimsenmiştir. Gleason prostat kanseri skorunun zaman içinde mevcut en güvenilir ve öngörücü histolojik derecelendirme sistemi olduğu gösterilmiştir.[59]

Gleason sisteminde histopatolojiye göre 1'den 5'e kadar bir derece verilir; 1 neredeyse normal mikroskopik glandüler modeli ve görünümü temsil ederken; derece arttıkça hiçbir glandüler mimarinin kalmadığı ve sadece anormal kanser hücresi tabakalarından oluşan bezin kaldığı yapıya doğru ilerlemektedir. Gleason puanı en sık görülen ve en sık 2. Görülen paternin puanının toplanması ile ölçülür. En yüksek puan 5+5 ‘tir.

Yalnızca bir Gleason derecesi veya paterni görülüyorsa, Gleason skoru, Gleason 3+3=6'da olduğu gibi tekrarlanan ve bir araya getirilen aynı Gleason derecesinden oluşacaktır; bu, en sık bulunan Gleason skoru olacaktır.[60]

1.4 Prostat Kanseri Kliniği

Prostat kanseri tanısı koyulduğu sırada klinik olarak hastaların çoğunluğu asemptomatiktir. Prostat kanseri kliniği mikroskobik, iyi diferansiye asemptomatik hastalıktan semptomatik, metastatik, agresif hastalığa kadar değişir. Prostat bezinin büyümesine bağlı olarak disüri, idrar akımında azalma, pollaküri, nokturi, hematüri, hematospermi görülebilir. Bu bulgular prostatın benign ya da malign hastalıklarında ortaya çıkabilir. [61] Lokal, lokal ileri hastalıkta kitlenin basısına bağlı olarak mesane boyun obstrüksiyonu, oligüri, anüri, postrenal akut böbrek hasarı gelişebilir. Metastatik prostat kanserli hastaların %6'sında başlangıç semptomu kemik ağrısı olabilir. Kemik, ileri evre prostat kanserinin en sık metastaz bölgesidir ve ağrı, kemik metastazlarının en sık görülen semptomudur.[62]

1.5 Prostat Kanserinde Tanı

1.5.1 Dijital Rektal Muayene (DRM)

Geleneksel olarak, prostat bezindeki anormallikleri ve bez boyutunu değerlendirmek için eldiven takılarak parmak ile hastanın rektumunun muayene edildiği dijital rektal muayene (DRM) tanıda yardımcı olmaktadır.[63]

Prostat kanserinin DRM bulguları; endurasyon, nodülarite, asimetri ve iregülıtedir.[64] DRM, prostat kanserinin erken tespiti için tek başına bir yöntem olarak kullanılmamalıdır, çünkü DRM tek başına önemli sayıda klinik açıdan önemli kanseri gözden kaçıır.[65] Ek olarak, yalnızca DRM ile tespit edilen prostat kanserlerinin prostatla sınırlı kalma olasılığı, PSA testiyle tespit edilenlere göre daha düşüktür ve tek başına DRM için pozitif prediktif değeri zayıftır.[66]

1.5.2 PSA Testi

PSA, prostat kanallarının ve asinusların kolumnar epitel hücreleri tarafından üretilen bir serin proteaz enzimidir.[67] Görevi semenin büyük proteinlerini daha küçük moleküllere parçalamaktır. Bu, semenin zamanla daha az viskoz olmasına neden olur ve sperm fonksiyonunu ve fertilite üzerinde olumlu etkiye neden olur. PSA düzeylerinin yüksek olması uzun süredir prostat kanseriyle birlikte ilişkilendirilmektedir.[68]

PSA, yalnızca kansere özgü bir değer değildir. Bu nedenle yüksek PSA düzeyine sahip kişilerin çoğunda prostat kanseri izlenmez. Prostat kanseri riski artan PSA ile birlikte artar, ancak altında prostat kanseri riskinin ortadan kaldırılabileceği bir PSA düzeyi yoktur. 10 ng/mL'nin üzerindeki PSA seviyeleri, biyopsiyle saptanabilir prostat kanseri olasılığının %67'den fazla olduğunu gösterir ve PSA'sı 4 ila 10 ng/mL aralığında olan hastaların yalnızca yaklaşık %18'ine daha sonra prostat kanseri tanısı koyulmuştur.[69], [70]

PSA taraması, son yıllarda görülen prostat kanseri evresinin aşağıya doğru ilerlemesinde kritik bir rol oynamıştır. Tanı anında metastatik hastalık insidansı 1988'den bu yana dramatik bir şekilde azalmıştır.[71], [72]

1.5.3 PSA İkiye Katlanma Zamanı (PSA-DT)

Serum PSA değerinin ikiye katlanma zamanıdır. Tanısal değerinden çok prognostik değeri vardır.

1.5.4 Transrektal Ultrason (TRUS)

TRUS sıklıkla DRE'de tespit edilen anormallikleri değerlendirmek için kullanılır. Kanserler tipik olarak hipoekoik görünür, ancak bazıları hiperekoik veya izoeikoik olabilir ve bu da yanlış negatif çalışmalara yol açar. TRUS malignite ile ilişkili bulguları göstermese bile, diğer faktörlere (örneğin, PSA sonuçları veya DRE) dayalı olarak endike ise prostat biyopsisi gereklidir, çünkü TRUS önemli sayıda tümörü gözden kaçırabilmektedir.[66] Transrektal sonografinin en objektif bulgusu volüm ölçümüdür.[73]

1.5.5 Transrektal Ultrason ile Biyopsi (TRUS-Bx)

Sıklıkla TRUS eşliğinde 12 kor prostat iğne biyopsisi yapılmaktadır. TRUS'ta hipoekoik alan izlenmeyen hastalarda biyopsi odakları tümör dışı ya da düşük dereceli tümör alanlarından yapılabilmektedir.[74] Anterior direkt biyopsi rutin biyopside desteklenmemektedir. Ancak PSA'nın sürekli yüksek olması durumunda, tekrar biyopside bu, genişletilmiş biyopsi protokolüne eklenebilir.

Bir veya daha fazla negatif TRUS biyopsisinden sonra, yüksek risk altında olduğu düşünülen kişiler (örneğin, sürekli yüksek veya yükselen PSA'sı olanlar), bu ortamda klinik olarak anlamlı prostat kanserinin daha iyi tespit edildiğini gösteren çeşitli çalışmalara dayanarak, MRG ve ardından hedefe yönelik biyopsi düşünülebilir.[75]

1.5.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Prostat MR, ultrasona göre çok daha iyi yumuşak doku çözünürlüğüne sahiptir ve bezdeki gerçekten "şüpheli" olan alanları yüksek derecede doğruluk ve güvenilirlikle belirleyebilir (%90'ın üzerinde pozitif tahmin değeri). Evreleme ve lokalizasyona yardımcı olmak için şüpheli prostat nodüllerini tanımlayabilir ve derecelendirebilir, ekstrakapsüler yayılımı kontrol edebilir, olası tümör tutulumu açısından seminal vezikülleri değerlendirebilir ve erken metastatik hastalığa işaret edebilecek bölgesel lenf düğümlerindeki genişlemeyi belirleyebilir.[76], [77]

1.5.7 PET-PSMA

Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA), membrana bağlı bir metalopeptidazdır. Tüm prostat kanseri hücrelerinin %90 ila %100'ünde aşırı eksprese edilir, bu da onu tümöre özgü görüntüleme ve hedefe yönelik tedavi için kullanılabilecek güvenilir bir doku belirteci haline getirir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile ilişkili prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bazlı pozitron emisyon tomografisi (PET), orta ve ileri prostat kanserinin evrenmesinin yanı sıra nüks ve metastazların erken tespiti için altın standart görüntüleme yöntemi olarak hızla ortaya çıkmaktadır.[78], [79]

Alternatif görüntüleme teknolojileriyle (CT taraması, MRG, Kemik Taraması) karşılaştırıldığında PSMA PET/CT taraması, metastatik lenf nodu tespiti ve kemik metastazları için üstün hassasiyet ve özgüllük sunar. Pek çok çalışma retrospektif olmasına veya PSMA PET bulgularının histopatolojik olarak doğrulanmasını sağlamada başarısız olmasına rağmen, kullanımını destekleyen kanıtlar artıyor.[80]

1.6 Prostat Kanserinde Evreleme

Prostat kanseri tanısı konulduktan sonra hastanın potansiyel olarak küratif tedavi için aday olup olmadığı belirlenmelidir. Bu, genel sağlık durumu ve öngörülen yaşam süresi ile birlikte kanserin hâlâ prostat içinde lokalize olması ve henüz metastaz yapmamış olması ihtimali gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Şu anda, evreleme için TNM sistemi kullanılmaktadır ve prostat kanserlerine hem klinik bir evre hem de daha sonra prostatın cerrahi olarak çıkarılması durumunda patolojik bir evre atanabilmektedir. TNM evrelemesi (Tablo 1.5.) ve prognostik evre grubu (Tablo 1.6.)'da gösterilmiştir.

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre dair kanıt yok
T1	Klinik olarak belirgin olmayan, palpe edilemeyen ve görüntülemeyle görülemeyen tümör
T1a	TUR dokusunun <%5'inde rastlantısal tümör
T1b	TUR dokusunun >%5'inde rastlantısal tümör
T1c	Yüksek PSA nedeniyle iğne biyopsisi
T2	Organa sınırlı
T3	Tümör prostat kapsülünün dışına uzanıyor
T3a	Mesane boynunun ektrakapsüler, tek taraflı veya iki taraflı mikroskopik invazyonu
T3b	Tümör seminal vezikülü invaze etmiş
T4	Tümör dış sfinkteri, rektumu ve pelvik yan duvarı istila etmiş.
Lenf Nodu (N)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu yok
N1	Bölgesel düğüm metastazları – pelvik, hipogastrik, obturator, iliak, sakral dahil
Metastaz (M)	
Mx	Bölgesel düğümler değerlendirilmedi
M0	Metastaz yok
M1	
M1a	Bölgesel olmayan Lenf nodu tutulumu
M1b	Kemik metastazı
M1c	Diğer uzak metastazlar

Tablo 1.2. TNM Evrelemesi (American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition 2016)[81]

WHEN T IS...	AND N IS...	AND M IS...	AND PSA IS...	AND GRADE GROUP IS...	THEN THE STAGE GROUP IS...
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10 ng/mL	1	I
pT2	N0	M0	<10 ng/mL	1	I
cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥10, <20 ng/mL	1	IIA
pT2	N0	M0	≥10, <20 ng/mL	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20 ng/mL	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20 ng/mL	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20 ng/mL	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20 ng/mL	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20 ng/mL	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Any	1-4	IIIB
Any T	N0	M0	Any	5	IIIC
Any T	N1	M0	Any	Any	IVA
Any T	Any	M1	Any	Any	IVB

Tablo 1.3. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Prognostik Evre Grubu [81]

1.7 Prostat Kanseri NCCN Risk Sınıflandırılması

Risk Grubu	Klinik ve Patolojik Özellikler		
Çok Düşük Risk	Aşağıdakilerden hepsini karşılamalıdır; - cT1c - Grade Grup 1 - PSA <10 ng/mL - Üçten az bx doku örneği pozitif ve herhangi bir çekirdekte <%50'den az kanser tutulumu vardır. - PSA dansitesi <0.15 ng/mL/g		
Düşük Risk	Aşağıdakilerden hepsini karşılayacak ancak çok düşük risk grubunu karşılamayacak; - cT1-cT2a - Grade Grup 1 - PSA <10 ng/mL		
Orta Risk	Aşağıdakilerden hepsini karşılayacak; - Yüksek grup değil - Çok yüksek grup değil - 1 veya daha fazla orta risk faktörünü karşılayacak (IRF); • cT2b-cT2c • Grade Grup 2-3 • PSA 10-20 ng/mL	Favorable	Aşağıdakilerden hepsini karşılayacak; - 1 IRF - Grade Grup 1-2 - <%50 pozitif çekirdek olması
		Unfavorable	Aşağıdakilerden 1 veya daha fazlasını karşılayacak; - 2 veya 3 IRF - Grade Grup 3 - ≥ 50% pozitif çekirdek olması
Yüksek Risk	Hiçbir çok yüksek kriterini karşılamayacak ve sadece 1 tane yüksek risk kriteri karşılayacak; - cT3a - Grade Grup 4-5 - PSA >20 ng/mL		
Çok Yüksek Risk	En az bir tane kriteri karşılayacak; - cT3b-cT4 - Primer Gleason Pattern 5 - 2 ya da 3 yüksek risk kriteri olması - Grade Grup 4 ya da 5 olan >4 çekirdek		

Tablo 1.4. The National Comprehensive Cancer Network Klinik Prostat Kanseri Risk Sınıflaması

1.8 Prostat Kanserinde Tedavi

Prostat kanseri için mevcut tedavi seçenekleri aktif gözetim, kemoterapi, radyoterapi, hormonal tedavi, cerrahi ve kriyoterapidir. Hastaya sunulan tedavi seçenekleri tümörün doğasına, PSA düzeyine, derecesine ve evresine ve olası nüksetmeye bağlıdır.[82]

Prostat kanseri tedavisinde ilk karar herhangi bir tedavinin gerekli olup olmadığının belirlenmesidir. Prostat kanseri, özellikle de düşük dereceli tümörler sıklıkla o kadar yavaş büyür ki, özellikle yaşlı hastalarda ve yaşam beklentisini 10 yıl veya daha az bir süre ile makul ölçüde sınırlayacak eşlik eden hastalıkları olanlarda sıklıkla hiçbir tedaviye gerek kalmaz.

Lokalize prostat kanserinin çok yavaş progresyon göstermesi ve düşük metastatik potansiyeli nedeniyle tedavi kararı alınırken olgularda ≥ 10 yıl bir yaşam beklentisi gerekli kabul edilir.[83]

1.8.1 Aktif İzlem

Aktif sürveyans, kanserin ilerlemesi durumunda iyileştirici tedavi sağlanması beklentisiyle hastalığın seyrinin aktif olarak izlenmesini içerir. Gözlemden farklı olarak aktif sürveyans, tedaviyi ve potansiyel yan etkilerini ertelemek veya önlemek amacıyla esas olarak görünüşte yavaş ilerleyen kanserli genç hastalara uygulanabilir. Bu hastaların yaşam beklentisi daha uzun olduğu için yakından takip edilmeli ve kanser ilerlemesi durumunda tedavi şansının kaçırılmaması için tedaviye hemen başlanmalıdır.

Aktif gözetim altındaki hastaların genellikle düzenli, periyodik PSA testi yaptırmaları ve orijinal tanıdan 12 ila 18 ay sonra en az bir ek biyopsi almaları gerekir. Aktif gözetim, çok düşük, düşük ve favorable orta riskli prostat kanseri olan hastalarda yapılabilir.[84]–[86] Yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan çok düşük riskli hastaların neredeyse tamamı, düşük riskli hastaların büyük çoğunluğunda aktif izlem uygulanabilir.[87] Orta riskli prostat kanseri olan hastalarda aktif sürveyansın sonuçlarına ilişkin literatür sınırlıdır.[88] Seçili bazı favorable orta risk grubundaki hastalarda da aktif izlem uygulanabilir. Favorable orta riskli hastalıkta aktif izlem yapılabilir ancak kesin dahil etme kriterleri ve takip protokollerinin sürekli olarak iyileştirilmesi gerekmektedir. Hastalar, klinik olarak olumlu orta riskli prostat kanserine sahip olarak evrelenenlerin önemli bir kısmının daha yüksek hastalık riskine sahip olabileceğini anlamalıdır. [89], [90]

1.8.2 Gözlem

Gözlem, semptomlar gelişene veya yakın olduğu düşünülene kadar prostat kanserinin seyrini öykü ve fizik muayene ile en fazla 12 ayda bir (gözetim biyopsileri olmadan) izlemeyi içerir.

Gözlem altındaki hastaların semptomatik hale gelmesi durumunda hastalık yükünün değerlendirilmesi yapılabilir ve tedavi veya palyasyon düşünülebilir. Gözlem bu nedenle aktif gözetimden farklıdır. Gözlemin amacı, prostat kanserinin mortaliteye veya ciddi morbiditeye neden olma ihtimalinin düşük olduğu durumlarda küratif olmayan tedaviden kaçınarak yaşam kalitesini korumaktır. Gözlemin temel avantajı, gereksiz kesin tedavinin veya ADT'nin olası yan etkilerinden kaçınılmasıdır.

Gözlem, ölüm nedeni açısından muhtemelen prostat kanserini geride bırakacak komorbiditeleri olan yaşlı veya zayıf hastalar için geçerlidir. Johansson ve meslektaşları, T0-T2 hastalığının tanısından 15 yıl sonra hastaların yalnızca %13'ünde metastaz geliştiğini ve yalnızca %11'inin prostat kanserinden öldüğünü gözlemledi.[91]

1.8.3 Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi, lokalize prostat kanserinin kesin tedavisi için en büyük potansiyeli sunar ve genel hayatta kalma, kansere özgü hayatta kalma ve uzak metastazların gelişiminde önemli bir iyileşme sağlar.[92]

Ancak potansiyel perioperatif morbidite nedeniyle radikal prostatektomi genellikle yaşam beklentisi 10 yıl veya daha fazla olan hastalara uygulanmalıdır.

Bu tür ameliyatların çoğunluğu artık robotik veya laparoskopik olarak yapılıyor. Minimal invaziv (robotik) veya açık cerrahi yaklaşımlar arasında genel olarak yan etkiler veya hayatta kalma açısından pek bir fark yok gibi görünüyor. Hangi tekniğin kullanıldığına bakılmaksızın, cerrahın deneyimi başarılı sonuçla ilişkili en kritik faktör gibi görünmektedir.[93], [94]

Laparoskopik ve robot yardımcı radikal prostatektomi yaygın olarak kullanılmaktadır ve deneyimli ellerde geleneksel yaklaşımlarla karşılaştırılabilir kabul edilmektedir.[95]

1.8.4 Pelvik Lenf Nodu Disseksiyonu

Lenf nodu disseksiyonu yapılması, malign tutulumun beklenen görülme sıklığına bağlıdır. Genel olarak, düşük riskli hastalığı olan seçilmiş hastalarda güvenli bir şekilde ihmal edilebilir.[96]

PLND yapma kararı nodal metastaz olasılığına göre yönlendirilmelidir. SEER veri tabanında 2010 ile 2013 yılları arasında radikal prostatektomi ve PLND ile tedavi edilen 26.713 hasta üzerinde yapılan daha yeni bir analiz, %2 nomogram eşiğinin, pozitif pelvik lenf nodlarının %3,0'ını kaçırma pahasına PLND'lerin %22,3'ünü önleyeceğini buldu.[97] Lenf nodu disseksiyonlarından genel yaşam süresinde herhangi bir iyileşme açıkça gösterilmemiştir, ancak

mikroskopik lenfatik hastalığı olan bazı erkeklerin hayatta kalma süresi uzamıştır, bu da prosedürden fayda sağlanabileceğini düşündürmektedir.[96]

1.8.5 External Beam Radyasyon Terapisi

Prostat kanserinde kullanılan RT teknikleri arasında EBRT, proton radyasyonu ve brakiterapi yer alır. EBRT teknikleri IMRT ve hipofraksiyone, görüntü kılavuzlu SBRT'yi içerir.[98]

Radyasyon tedavisinin amacı, mesane ve rektumun çevredeki normal dokusuna zarar vermeden tümöre küratif dozda radyasyon sağlamaktır. Ek lokal tedavi düşünülmediği sürece radyasyon sonrası prostat biyopsisi önerilmez. Radyasyon tedavisinden sonra PSA'nın yaklaşık 18 ay boyunca düşmesi beklenir. Tedavi başarısızlığı genellikle, radyasyon tedavisine başlanmadan önce PSA düzeyindeki başlangıç düzeyinin 2 ng/ml veya daha fazla üzerine çıkmasıyla belirtilir.[99]

Radyasyonla birlikte hormonal tedavinin kullanılması, orta ve yüksek riskli hastalıklarda genel sağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Hormonal tedavinin, DNA çift sarmallı kırılma onarımına müdahale ederek tümörün radyosensitivitesini arttırdığı görülmektedir. Bu nedenle radyasyon tedavisine başlamadan önce LHRH agonistleri veya benzer ilaçlarla hormonal tedavinin eklenmesi artık genel olarak bakım standardı olarak kabul edilmektedir.[100]

Primer prostat kanserinde EBRT'nin radikal prostatektomiye göre birçok farklı avantajı vardır. EBRT, kanama ve transfüzyona bağlı etkiler gibi operasyonla ilişkili komplikasyonları ve miyokard enfarktüsü ve pulmoner emboli gibi anesteziyle ilişkili riskleri önler.[101]

EBRT'de idrar kaçırma ve darlık riski düşüktür ve ereksiyon fonksiyonunun kısa süreli korunması şansı yüksektir.[101] EBRT'nin dezavantajları arasında 8 ila 9 haftalık bir tedavi süreci bulunmaktadır.

EBRT'ye kontrendikasyonlar arasında önceden pelvik ışınlama, rektumun aktif inflamatuvar hastalığı veya kalıcı Foley kateteri bulunur. Göreceli kontrendikasyonlar arasında çok düşük mesane kapasitesi, kronik orta veya şiddetli ishal, suprapubik kateter gerektiren mesane çıkış tıkanıklığı ve aktif olmayan ülseratif kolit yer alır.

1.8.6 Brakiterapi

Brakiterapi, küçük radyoaktif tohumların prostata cerrahi olarak yerleştirilmesini içeren başka bir radyasyon terapisi şeklidir. Kavramsal olarak bu, çevredeki yapılara maruziyeti arttırmadan prostata daha yüksek bir toplam dozun verilmesine olanak tanır. Aynı zamanda ulaşım ve diğer

sorunların standart EBRT'yi zorlaştırdığı hastalarda en uygun tedavinin sağlanmasına da olanak tanır.[102]

Brakiterapinin avantajı normal aktivitelerden çok az zaman kaybıyla tedavinin 1 günde tamamlanmasıdır. Uygun hastalarda, orta vadeli takip ile düşük riskli prostat kanseri için kanser kontrol oranları radikal prostatektomiyle (%90'ın üzerinde) karşılaştırılabilir görünmektedir.[103] Ayrıca daha önce transüretral prostat rezeksiyonu (TURP) yapılmamış hastalarda idrar kaçırma riski minimum düzeydedir ve kısa vadede erektile fonksiyon korunur.[104]

Brakiterapinin dezavantajları genel anestezi gerektirmesi ve akut idrar retansiyonu riskini içerir. Tahriş edici miksiyon semptomları implantasyondan sonra 1 yıl kadar devam edebilir.[105]

1.8.7 Androjen Deprivasyon Tedavisi

1941'de Chicago Üniversitesi'nden Ürolog Charles Huggins, androjen yoksunluğunun (kastrasyonun) prostat bezlerinin atrofisine ve prostat kanserinin gerilemesine neden olacağını keşfetti.[3]

ADT, bölgesel veya ilerlemiş hastalık için primer sistemik tedavi olarak ve lokalize veya lokal ilerlemiş prostat kanserlerinde radyasyonla kombinasyon halinde neoadjuvan/eş zamanlı/adjuvan tedavi olarak uygulanır. Erken prostat kanseri olan hastalara ADT verilmesi rutin uygulama olmamalıdır.[106], [107]

Serum testosteronun kastrasyon düzeylerine (<50 ng/dL) ADT ile ulaşılmalıdır, çünkü PR-7 çalışmasında en düşük serum testosteron düzeylerinin, nedene özgü sağkalımın iyileşmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.[108] LHRH tedavisinin ilk dozundan 12 hafta sonra ve PSA'nın artması üzerine testosteron düzeylerinin izlenmesi düşünülmelidir.

1.8.7.1 Lokalize Hastalıkta ADT

ADT, klinik olarak lokalize prostat kanserinde, kesin lokal tedaviye yönelik yaşam beklentisinin 5 yıldan az olması ve komorbiditeler gibi kontrendikasyonlar olmadığı sürece monoterapi olarak kullanılmamalıdır.[109] Klinik olarak lokalize hastalıkta, bir LHRH agonisti veya bir LHRH antagonisti kullanan unfavourable orta, yüksek veya çok yüksek riskli prostat kanseri olan hastalarda EBRT'yle birlikte neoadjuvan, eş zamanlı ve/veya adjuvan olarak kullanılabilir.[110]–[112]

Radyasyona kısa süreli ADT eklenmesi, orta riskli prostat kanseri olan hastaların %20 ila %60'ını içeren üç randomize çalışmada OS'yi ve kansere özgü sağkalımı iyileştirmiştir.[113]– [115] EBRT ile birlikte ADT, yüksek risk veya çok yüksek risk altındaki hastalar için etkili bir birincil tedavidir. Kombinasyon tedavisi, randomize faz 3 çalışmalarda tek yöntemli tedaviye kıyasla tutarlı bir şekilde hastalığa özgü sağkalım ve OS'de iyileşme ile ilişkilendirilmiştir.[116], [117]

Artan kanıtlar, yüksek ve çok yüksek riskli hastalığı olan hastalarda kısa vadeli neoadjuvan/eş zamanlı/adjuvan ADT'ye göre uzun vadeli ADT'yi tercih ediyor.[118]

1.8.7.2 Lokal İleri Hastalıkta ADT

1.8.7.2.1 Lenf Nodu Metastazı Olan Hastada Primer ADT

Başlangıçta lenf nodu pozitif hastalık tanısı alan ve yaşam beklentisi 5 yıldan fazla olan hastalar primer ADT ile tedavi edilebilir. NCCN ve Kategori 2B Primer ADT için seçenekler:

- Orşiektomi
- LHRH agonisti
- LHRH agonisti + Birinci Jenerasyon Antiandrojen
- LHRH antagonisti
- Orşiektomi + Abiraterone
- LHRH agonisti + Abiraterone
- LHRH antagonisti + Abiraterone

1.8.7.2.2 Lenf Nodu Metastazı Olan Hastada EBRT + ADT

NCCN paneli önerilerine göre bu hastalarda birinci seçenek EBRT + ADT + Abiraterone'dur.

Prostat ve pelvik düğümlere radyasyon tedavisi gören N1 hastalığı olan hastalar için, abirateron asetat (abirateron) ile ADT'nin toplam 2 yıl süreyle kullanılması düşünülmelidir.

1.8.7.2.3 RP + PLND Sonrası Adjuvan ADT Kullanımı

Radikal prostatektomi sonrası adjuvan ADT'nin rolü, pozitif pelvik lenf nodlarının bulunduğu vakalarla sınırlıdır. Bu vakalarda ADT kullanımında yapılan çalışmalarda OS'de iyileşme görülmüştür.[119]

1.8.7.3 Kastrasyon Duyarlı M1 Hastalıkta ADT

Kastrasyon duyarlı tanımı daha önce ADT ile tedavi edilmemiş ya da progresyon sırasında ADT almamış hastaları tanımlar. LHRH agonistleri ve LHRH antagonistleri ilerlemiş prostat kanseri olan hastalarda eşit derecede etkili görünmektedir.[120] Metastatik prostat kanserli hastalarda bazen tek başına ADT tercih edilir.[121]

ADT seçenekleri şunlardır:

1. Tek başına ADT
 - Orşiektomi
 - LHRH agonisti → Goserelin, Leuprolide, Triptorelin
 - LHRH agonisti + birinci jenerasyon anti androjen (nilutamide, bicalutamide, flutamide)
 - LHRH antagonist → degarelix, relugolix
2. Orşiektomi + Abiraterone/Apalutamide/Enzalutamide
3. Orşiektomi + Docetaxel + Abiraterone/ Daralutamide
4. LHRH agonisti + Abiraterone/Apalutamide/Enzalutamide
5. LHRH agonisti + Docetaxel + Abiraterone/Daralutamide
6. Degarelix + Abiraterone/Apalutamide/Enzalutamide
7. Degarelix + Docetaxel + Abiraterone/Apalutamide/Enzalutamide

1.8.8 Metastatik Kastrasyon Duyarlı Hastalıkta (mCSPC) Tedavi

Abirateron, apalutamid, enzalutamid veya dosetakselin ADT'ye eklenmesi mCSPC ortalama sağkalımı iyileştirir.[10] Aynı zamanda tedavi seçenekleri arasında ADT + Docetaxel + Daralutamide/Abiraterone da vardır. Bunları destekleyen çalışmalar aşağıda açıklanmaktadır.

- Docetaxel'in ADT ile birlikte mCSPC'de kullanımının faydası birkaç faz 3 çalışmada gösterilmiştir. STAMPEDE[122], CHAARTED[123] ve GETUG-AFU15[124] çalışmasında benzer şekilde ADT'ye docetaxel eklenmiştir. Bu 3 çalışmanın meta-analizinde de sonuçlarda ADT'ye docetaxel eklenmesinin OS'de fayda sağladığı izlenmiştir.[125]
- Abirateron 2018 yılında FDA tarafından mCSPC'da onay almıştır. LATITUDE[11] çalışmasında 1199 yüksek riskli mCSPC'li hasta ADT ve ADT+ abiraterone olmak üzere iki kola randomize edilmiştir. Progresyona kadar iki grup da izlenmiştir. Abirateron eklenen grupta OS'de iyileşme gözlenmiştir.

- ADT'ye Apalutamide eklenmesini araştıran TITAN[126] çalışmasında 1052 kişi tek başına ADT ve ADT + apalutamide olarak randomize edildi. Bu çalışmadaki hastaların %11'i daha önce docetaxel almıştır. Sonuçlarda ise apalutamide kolunda OS'de iyileşme izlendi.
- mCSPC'de Enzalutamide + ADT kullanımı ile ilgili ise ENZAMET ve ARCHES çalışması mevcuttur. ENZAMET[13] çalışmasında 1125 erkek ADT + bicalutamide/nilutamide/flutamide ve ADT + enzalutamide olarak randomize edilmiştir. Sonuçlarda Enzalutamide kolunda OS'de ciddi bir iyileşme izlenmiştir. Bir diğer faz 3 çalışma ise ARCHES[12] olup ADT+ plasebo ile ADT+ Enzalutamide olarak hastaları iki kola randomize etti. Enzalutamide kolunda PFS'de önemli ölçüde iyileşme izlendi.
- PEACE-1 çalışmasında docetaxel + ADT alan mCSPC hastalarına abirateron eklenmiş olup sonuçlarda 3'lü tedavi hastalarda PFS daha uzun, OS daha uzundur.[126] Yine 3'lü tedaviyi değerlendiren faz 3 çalışması ARASENS'te ADT + Docetaxel alan hastalara plasebo ve daralutamide ile randomize etmiştir. 4 yıl sonundaki verilerde Daralutamide grubunda OS'de iyileşme, CRPC'ye gidişte uzama izlenmiştir.[127]

M1 CSPC'de NCCN önerileri:

- Kombinasyon tedavisine açık kontrendikasyonlar olmadığı sürece tek başına ADT önermez.
- ADT + Abiraterone/Apalutamide/Enzalutamide verilebilir.
- ADT + Docetaxel + Abiraterone/Daralutamide üçlü tedavisi verilebilir.
- İkili ve üçlü kombinasyon tedavilerinin hepsi kategori 1 seçeneklerdendir.
- Düşük volümlü metastatik hastalıkta ADT + primer tümöre EBRT de bir seçenektir.

M1 CSPC'de ESMO önerileri:

- ADT + Enzalutamide/Apalutamide/Abiraterone/Docetaxel 1. Basamak tedavide önerilmektedir (KANIT 1A)
- Düşük volümlü metastatik hastalıkta sistemik tedaviye RT eklenmesi önerilir. (KANIT 1A)
- Diğer tedavileri tolare edemeyen ya da kontrendikasyon bulunan hastalarda ADT tek başına önerilir. (KANIT 3A)

1.8.9 Metastatik Kastrasyon Dirençli Hastalıkta (mCRPC) Tedavi

CRPC, serum testosteronunun kastrasyon düzeylerine (<50 ng/dL) rağmen klinik, radyografik veya biyokimyasal olarak ilerleyen prostat kanseridir.[128]

CRPC’de, kastre serum testosteron düzeylerini korumak için ADT’ye devam etmek gereklidir.

- Daha önce sistemik docetaxel almamış, asemptomatik veya hafif semptomları gösteren hastalarda abirateron asetat ve prednison kombinasyonu plasebo ve prednison ile COUAA-302 çalışmasında karşılaştırılmış olup Abirateron kolunda OS’de önemli ölçüde iyileşme sağlanmıştır.[14]
- Yine aynı şekilde PREVAIL çalışmasında ise enzalutamide ile plasebo karşılaştırılmış ve enzalutamide kolunda OS’de iyileşme izlenmiştir.[15]
- TAX-327 çalışmasında ise Docetaxel + prednison ile mitoksantron + prednison karşılaştırılmıştır. Docetaxel kolunda OS’de önemli ölçüde iyileşme izlenmiştir.[129]
- ALSYMPCA[130] çalışmasında ise Radyum-223 (223Ra) adlı kemiğe hedefli olan alfa yayıcı ile plasebonun karşılaştırıldığı tedavide OS’yi artırttığı izlenmiştir. Ancak ERA-223[131] çalışmasında 223Ra + abirateron + prednison ile abirateron + prednison + plasebo ile karşılaştırılmıştır. 223Ra kolunda kemik fraktür insidansında artış izlenmiştir.
- Daha önce Docetaxel alan hastalarda TROPIC[132] çalışmasında kabazitaxel ve mitoksantron ile yapılan karşılaştırmada Kabazitaxel OS’yi iyileştirmede daha iyi olduğu izlenmiştir.
- POST-Docetaxel olan hastada abirateron ise plasebo ile COU-301[133] çalışmasında karşılaştırılmış olup abirateron kolunda OS’de iyileşme izlenmiştir. AFFIRM[134] çalışması ise docetaxel alan hastalarda Enzalutamide ve plasebo ile benzer bir çalışma yapmış olup Enzalutamide kolunda OS’de iyileşme izlenmiştir.

M1 CRPC’de NCCN önerileri:

- Daha önce docetaxel ya da hormon terapisi almayan hastada tercih edilen rejim → abirateron, docetaxel, enzalutamide → kategori 1 öneri
- Docetaxel öyküsü olan hastada tercih edilen rejim → abirateron ve enzalutamide (kategori 1 öneri), cabazitaxel
- Semptomatik kemik metastazı olup visseral metastazı olmayan hastada Ra223 kategori 1 öneridir.
- Daha önce hormonoterapi almış kemoterapi almamış hastada Docetaxel kategori 1 öneridir.

- Daha önce Docetaxel ve hormonoterapi almış hastada tercih edilecek rejim → lütesyum 177, cabazitaxel → kategori 1

M1 CRPC’de ESMO önerileri:

- Daha önce Kemoterapi almamış olan asemptomatik veya hafif semptomları olan hastada abiraterone veya enzalutamide verilebilir. (1A)
- Docetaxel tedavisi daha önce kemoterapi almamış CRPC hastada önerilir. (1A)
- Docetaxel öyküsü olan hastada Enzalutamide, Abiraterone asetat veya Kabazitaxel önerilir (1A)
- Visseral metastazı olmayan semptomatik kemik metastatik CRPC’de 223Ra önerilir. (1B)

1.8.10 Yeni Nesil, Androjen Blokajı Yapan İlaçlar

Enzalutamide, Abiraterone, Apalutamide, Daralutamide daha yeni, ikinci nesil hormonal bazlı anti-androjenlerdir.

1.8.10.1 Enzalutamide

Enzalutamid, androjen reseptörünün ligand bağlanma alanına yarışmalı olarak bağlanan ve androjen reseptörünün hücre nükleusuna translokasyonunu, androjen reseptör kofaktörlerinin toplanmasını ve androjen reseptörünün hücre çekirdeğine bağlanmasını inhibe eden, hedefe yönelik bir androjen reseptör inhibitörüdür.[7]

Güçlü bir androjen reseptör (AR) inhibitörü olan enzalutamidin etkinliği ve güvenliği, çok sayıda, büyük ölçekli, randomize, kontrollü klinik çalışmayla, kastrasyona dirençli prostat kanserinde gösterilmiştir.[15], [134], [135]

CRPC tanılı daha önceden docetaxel almış hastalarda yapılan bir faz 3 çalışmada enzalutamide OS ve PFS’de aynı zamanda yaşam kalitesinde belirgin iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca iskelet ile ilişkili komplikasyonları da azalttığı gözlenmiştir.[134]

Enzalutamid ile tedavi edilen grupta iskemik kardiyak olaylarda bir artış kaydedilmiştir (%2,7’ye karşılık %1,2), bu nedenle ciddi kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.[15], [136] ARCHES ve ENZAMET çalışmalarında ise metastatik CSPC tanılı hastalarda ADT’ye enzalutamide eklenmesi ve ADT + plasebo karşılaştırılmış olup Enzalutamide grubunda OS’de belirgin iyileşme izlenmiştir.[12], [13] Yorgunluk, halsizlik,

hipertansiyon, kardiyovasküler olaylar ve mental bozukluklar sık görülen yan etkiler olmuştur.[15], [137]

1.8.10.2 Apalutamide

Apalutamid, enzalutamide ile birlikte metastatik olmayan CRPC’de kullanılmakta olup etki mekanizması olarak da enzalutamide benzemektedir.[138] Çalışmalar, metastazsız sağkalımın, apalutamid ile plaseboya göre önemli ölçüde daha uzun olduğunu bildirmektedir. Ortalama metastazsız sağkalım, kontrol (plasebo) grubuyla karşılaştırıldığında apalutamid ile tedavi edilen grupta iki yıldan daha uzun olarak gösterilmiştir (40,5 aya karşı 16,2 ay).[139]

Apalutamidin en yaygın, önemli yan etkileri düşmeler, kırıklar, döküntüler ve nöbetlerdir.[139]

1.8.10.3 Darolutamide

FDA onaylı ikinci nesil bir anti-androjen de darolutamiddir. Diğer ikinci nesil anti-androjenler gibi, LHRH agonisti tedavisine ve dosetaksele eklendiklerinde hayatta kalma oranının plaseboya kıyasla arttığı bulundu.[140]

Darolutamid, yüksek riskli M0 CRPC’li 1509 erkeği kapsayan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, faz III bir çalışma olan ARAMIS çalışmasında değerlendirildi. Darolutamid, plaseboyla karşılaştırıldığında metastazsız sağkalımı önemli ölçüde artırdı.[141] mCSPC’de üçlü tedaviyi değerlendiren faz 3 çalışması ARASENS’te ADT + Docetaxel alan hastalara plasebo ve darolutamide ile randomize etmiştir. 4 yıl sonundaki verilerde Darolutamide grubunda OS’de iyileşme, CRPC’ye gidişte uzama izlenmiştir.[127]

1.8.10.4 Abiraterone Asetat

Abirateron, testis, adrenal ve prostat tümör dokularında eksprese edilen, androjen biyosentezi için gerekli bir enzim olan CYP17’yi (17 alfa-hidroksilaz/C17,20-liyaz) seçici ve geri döndürülemez şekilde inhibe eder. Testosteron öncülleri dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedionun oluşumunu engeller.[8], [9]

mCSPC’de ADT’ye abirateron eklenmesi sağkalımı iyileştirir[11] aynı zamanda ADT + Docetaxel + Abiraterone şeklinde üçlü tedavide de PFS ve OS’de iyileşme izlenmiştir.[126] ACTH (adrenokortikotropik hormon) etkisiyle mineralokortikoid hormon üretimi artar, hipertansiyon, sıvı yüklenmesi, hipokalemi gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu yan etkileri önlemek için düşük doz prednizon kullanılır. Hepatotoksisite için aylık karaciğer enzim takibi yapılmalıdır.[142]

1.8.11 Prostat Kanserinde İmmünoterapi

Çok merkezli, randomize, kontrolü, çift kör faz 3 çalışmada 512 adet mCRPC hasta sipuleucel-T ve plasebo almak üzere 2:1 şeklinde randomize edilmiş olup sipuleucel-T kolundaki OS 25.8 ay, kontrol kolunda ise 21.7 ay olarak sonuçlanmıştır.[143] PROCEED çalışmasında ise 1976 hasta prospektif izlenmiş olup sipuleucel-T'nin önceki çalışmalardaki güvenliği ve OS'deki iyileşme üzerine etkisi benzer gelmiştir.[144]

NCCN önerilerine göre Sipuleucel-T, daha önce hormonoterapi ya da docetaxel almamış mCRPC'de kategori 1 olarak verilir. Ancak visseral metastazı olan hastalarda yararı bildirilmemiştir ve bu hastalarda önerilmez.

1.8.12 CRPC'de Lutesyum Lu 117 tedavisi

Lu-177'nin aktif kısmı ile PSMA eksprese eden tümör hücrelerine radyasyonu ileten ve bu hücrelerde DNA hasarı bırakıp hücrenin ölümüne yol açan bir radyonükliddir.

VISION çalışmasında daha önce en az 1 androjen reseptörüne dair tedavi ve en az 1 kez taxan bazlı kemoterapi rejimi ile tedavi edilmiş hastaları kapsamaktadır. Bu hastaların PET-PSMA'sında en az 1 PSMA pozitif metastatik lezyonu mevcuttur. Hastaları çalışma Lu-177 ve standart tedavi olmak üzere iki kola randomize etmiştir. PFS ve OS'de Lu-177 grubunda iyileşme izlenmiştir.[145]

NCCN kılavuzuna göre ≥ 1 PSMA pozitif metastatik lezyonu olan daha önce androjen reseptörüne yönelik tedavi ve taxan grubu tedavi alan hastalarda kategori 1 olarak önerilmektedir.

2.Uyku Kalitesi

Kanser tanısı hastalarda anksiyete, depresyon, uyku bozukluğu gibi durumlar yapabilmektedir. Prostat kanserinde de uyku bozuklukları önemli sorunlardan birisidir. Prostat kanseri sebebiyle operasyon planı yapılan 962 hasta ile yapılan bir çalışmada uykusuzluk semptomlarının %25-%39 arasında değişen oranlarda yaygınlığı olduğu izlenmiştir. [146] Yine radikal prostatektomi yapılan 327 hasta üzerinde kesitsel bir çalışma yapılmış ve sonuçlarda %31.5 hastada uykusuzluk semptomları saptanmış ve bu hastalarda alınan tedavilerin ya da hastalığın getirdiği sıcak basmaları, nokturi gibi semptomların bulunduğu ortaya çıkmıştır.[147] Dünya'da uyku kalitesini, uyku bozukluklarını skorlayan Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), Richard-

Campbell Uyku Ölçeği, Uykusuzluk Şiddet İndeksi, Jenkins Uyku Skalası gibi birçok ölçek bulunmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanlarından birisi olan Pittsburgh Uyku Kalite İndex'ini biz de çalışmamızda kullandık. PUKİ uyku kalitesini ve bozukluklarını bir aylık bir zaman aralığında değerlendiren bir ölçektir. 19 ayrı maddesi mevcut olup 7 bileşen puanı vardır. Bunlar; öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, alışılmış uyku verimliliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğudur. 1988'de Daniel J. Buysse ve arkadaşları tarafından tasarlanmıştır. PUKİ puanı 0-21 arasında değerlendirilmektedir. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olmasıyla ilişkilidir. İndex uyku bozukluğu olup olmadığını ya da uyku bozukluklarının yaygınlığını göstermez. Fakat PUKİ puanının 5 ve üzerinde olması kötü uyku kalitesini gösterir.[148]

3.Kognitif Fonksiyon

İnsan beyinde androjen reseptörleri fazla miktarda bulunmaktadır. Bu sebeple androjenlerin duygudurum ve biliş gibi pek çok duruma etki ettiği düşünülmektedir.[21] Yapılan çalışmalarla androjen reseptörlerinin beyinde amigdala, hipokampus ve beyin sapında çoğunlukta bulunduğu bilinmektedir.[149] Testosteron düzeylerindeki düşüklük insanlarda kötü bilişsel fonksiyonla ilişkilendirilmiştir. Testosteron takviyesinin bilişsel fonksiyonu artırdığı çeşitli çalışmalar olsa da bazı çalışmalarda da testosteron verilen hastalarda plasebo koluna göre kognitif fonksiyonda anlamlı bir fark izlenmemiştir.[26], [150] Prostat kanserinde kullanılan androjen deprivasyon tedavileri, androjen sentez inhibitörleri, androjen reseptör blokerler gibi tedaviler androjenin dokulardaki etkisini azalttığı için kognitif fonksiyonlarda azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bununla ilgili literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır. Kognitif fonksiyonu değerlendiren geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış birçok skorelama sistemi bulunmaktadır. Bunlardan bazıları Montreal Bilişsel Değerlendirme, Mini-Mental Durum Testi, Hızlı Kognitif Test, Ranchos Kognitif Fonksiyon Skalası gibi ölçeklerdir. Bunlardan en çok kullanılanlardan birisi olan Mini-Mental Durum Testi 1975 yılında Folstein M. Ve arkadaşları tarafından tasarlanmıştır. Testin uygulanması yaklaşık 10 dakikadır. Test puanlaması 0-30 arasındadır. Bir tarama testi olup bilişsel fonksiyon bozukluğuna yönelik kesin tanı koydurmaz. Oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan olmak üzere 5 farklı durumu ölçer. 25-30 puan normal kognitif fonksiyonla ilişkilendirilirken 19-24 arası hafif kognitif bozukluk, 10-18 arası puan orta kognitif bozukluk ve 9 ve altındaki puanlar ağır kognitif fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır.[151]

GEREÇ VE YÖNTEM

AMAÇ

Amacımız metastatik kastrasyon duyarlı ya da metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri tanılı yeni nesil androjen yolağı inhibitörü ya da androjen sentez inhibitörlerinden birisini kullanan hastalarda (çalışma grubu) ve benzer yaş grubundaki erkek gönüllülerde (kontrol grubu) kognitif fonksiyon ve uyku kalitesinin karşılaştırarak değerlendirilmesidir.

ETİK KURUL ONAYI

“Yeni nesil androjen blokeri kullanan metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda kognitif fonksiyon ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi” adlı çalışma 05.04.2023 tarih ve 70904504/14 numarası (EK-1) ile Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Ayrıca E-66175679-514.05.02-1106365 numaralı 15.05.23 tarihinde T.C Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik araştırmalar birimi tarafından onaylanmıştır. (Ek-2)

ÖRNEKLEM

Çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji biriminde yapılmıştır. Örneklemimiz prostat adenokarsinomu tanısı almış evre 4 metastatik kastrasyon duyarlı veya metastatik kastrasyon dirençli hastalığı olan, en az 3 ay boyunca yeni nesil androjen reseptör blokajı ya da androjen sentez inhibitörü kullanmış ve halen kullanmakta olan, Türkçe okuma ve yazma bilen 42 hastadan oluşturuldu. Evre 4 metastatik hastalığı olmayanlar, Türkçe okuma ve yazma bilmeyenler, kognitif fonksiyon ve uyku kalitesini etkileyebilecek serebrovasküler olay, beyin metastazı, alzheimer, parkinson gibi nörodejeneratif hastalığı öyküsü olan ve tanı koyulmuş uyku bozukluğu olması dışlama kriteri olarak belirlendi. Çalışma grubundaki hastaların benzer yaş ve eğitim durumunda olacak şekilde belirlenmiş 42 sağlıklı erkek kontrol grubuna alındı.

Tüm gönüllülerden değerlendirme öncesinde aydınlatılmış onam alındı. (Ek-3)

Çalışmaya katılan hastalara öncelikle demografik bilgiler ve özgeçmişinden oluşan sorular soruldu. Bu sorularda gönüllülerin yaş eğitim durumu, medeni hali, hastalık tanısı tarihi, aldığı güncel tedavi, mevcut aldığı tedaviyi kaç aydır aldığı, daha önce prostat kanserine yönelik aldığı sistemik tedaviler, radyoterapi öyküsü, bilinen hastalıkları, antidepresan kullanımı değerlendirilmektedir. Alınan bu bilgilerden sonra ise gönüllülere Mini Mental Durum Testi

(MMSE) (Ek-5) ve Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) (Ek-6) uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise demografik bilgilerden sadece yaş, medeni durum, eğitim durumu ve antidepresan kullanıp kullanmadığı sorgulanmış sonrasında PUKİ ve MMSE testleri uygulanmıştır.

MMSE testi 0-30 puan arasında puanlanır. 25-30 puan arasındaki sonuçlar normal kognitif fonksiyonla ilişkilidir. 19-24 arası puan hafif kognitif bozukluk, 10-18 arası puan orta kognitif bozukluk ve 0-9 arası puan ağır kognitif fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanmıştır. PUKİ testinin değerlendirilmesinde katılımcılar 0-21 puan arasında puanlanır. 5 puan ve üzerindeki puanlar uyku kalitesinde bozukluk ile ilişkilidir. Analizlerde öncelikle tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Takibinde çalışmanın ana hipotezlerinden olan çalışma grubu ve kontrol grubunun PUKİ ve MMSE sonuçları karşılaştırılmıştır. Sonrasında ise çalışma grubunun PUKİ ve MMSE sonuçlarının yaş, eğitim durumu, tanı ile ölçeklerin yapılması arasındaki süre, kullandığı anti androjen çeşidi, kullanım süresi, daha önce taxan bazlı kemoterapi alıp almadığı, radyoterapi alıp almadığı, anti depresan kullanımı ve ek hastalıkları ile arasındaki ilişkisi değerlendirilmiştir.

GÜÇ ANALİZİ

Çalışmada örneklem büyüklüğünün hesaplanması amacıyla G*Power 3.1.9 programı kullanıldı. Koskderelioğlu ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan çalışmada ADT kullanan hastalarda ADT kullanım süresi ile PUKİ skoru arasındaki korelasyon bulgusu temel alınarak etki büyüklüğü $p=0,600$ olarak belirlendi. %95 istatistiksel güç ve 0,05 hata payı için çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum yeni nesil androjen blokeri alan hasta sayısı 30 olarak hesaplandı. %20 kayıp veya eksik veri olacağı düşünülerek çalışmaya en az 36 yeni nesil androjen blokeri kullanan hasta alınması planlanmaktadır.

İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 25 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu örneklem sayısına bağlı olarak Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon analizinde, veri normal dağılım göstermediği için, Spearman rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım verilerde Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız ikiden fazla grup

karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testten yararlanılmıştır. Kruskal Wallis H testin sonucuna göre ise, Post-Hoc Bonferroni düzeltmesi çalıştırılmıştır. Bağımsız kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-Kare Test, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi ve Yates Düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



BULGULAR

Çalışmaya katılanların en genci 50, en yaşlısı 88 yaşındadır. Katılımcıların yaş ortalaması $67,23 \pm 8,2$ yıl olarak hesaplanmıştır. Yarıya yakını (%48,8) ilkokul mezunu olan katılımcılarda üniversite mezunu olma oranı %14,3 olarak gerçekleşmiştir. Evli katılımcıların yoğunlukta olduğu anlaşılmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Çalışmaya Katılanların Sosyo-Demografik Özellikler

Değişkenler (n=84)	Ort $\pm$ SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (yıl)	67,23 $\pm$ 8,2	68(61-72)	50-88
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Eğitim			
İlkokul	41	48,8	
Ortaokul	12	14,3	
Lise	19	22,6	
Üniversite	12	14,3	
Medeni Durum			
Evli	75	89,3	
Bekar	9	10,7	

Çalışmada hasta ve kontrol grubunda eşit sayıda katılımcı yer almaktadır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Çalışma Grupları

Değişkenler (n=84)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Çalışma Grupları		
Hasta Grubu	42	50,0
Kontrol Grubu	42	50,0

Çalışmanın bu bölümünden itibaren Tablo 8'e kadar olan kısımda sadece hasta grubunda yer alan katılımcıların dikkate alındığı dağılımlar verilecektir. Tablo 2.3'da tanı koyulduktan mevcut PUKİ ve MMSE ölçekleri yapılmasına kadar geçen zamana ilişkin istatistikler yer almaktadır. Ortalama 49,9±43,92 ay olarak ölçülen bu sürenin en kısa 3 ay, en uzun ise 156 ay sürdüğü görülmektedir.

Tablo 2.3. Hasta Grubunda Tanıdan İtibaren Geçen Zaman

Değişkenler (n=42)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Tanıdan İtibaren Geçen Zaman (ay)	49,9±43,92	40,5(11-76)	3-156

Taxan bazlı kemoterapi öyküsü hastaların %28,6'sında, radyoterapi öyküsü ise %54,8'inde bulunmaktadır (Tablo 2.4.).

Tablo 2.4. Hasta Grubunda Taxan Bazlı Kemoterapi ve Radyoterapi Öyküsü

Değişkenler (n=42)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Taxan Bazlı Kemoterapi Öyküsü		
Yok	30	71,4
Var	12	28,6
Radyoterapi		
Yok	19	45,2
Var	23	54,8

Hastaların %69'u Enzalutamide, %31'i ise Abirateron Asetat kullanmaktadır. Anti-Androjen kullanım süresinde 12 ay ve üzeri kategorisi en fazla sayıda hastanın (%35,7) yer aldığı kategori olmuştur. Bu süreyi %28,6'lık oranı ile 3-6 ay arası takip etmektedir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Hasta Grubunda Anti-Androjen Bilgileri

Değişkenler (n=42)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kullanılan Anti-Androjen		
Enzalutamide	29	69,0
Abirateron Asetat	13	31,0
Anti-Androjen Süresi		
0-3 ay	5	11,9
3-6 ay	12	28,6
6-9 ay	6	14,3
9-12 ay	4	9,5
12 ay ve üzeri	15	35,7

%61,9’unda ek hastalık görülen hastalarda, en sık görülen ek hastalık %42,9 ile Hipertansiyon olmuştur. Hipertansiyonu, %26,2 ile Diyabetes Mellitüs ve %19 ile Koroner Arter Hastalığı takip etmektedir. Tablo 2.6’da listelenen diğer ek hastalıklar %12’nin altında görülme oranlarına sahiptir.

Tablo 2.6. Hasta Grubunda Ek Hastalıklar

Değişkenler (n=42)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ek Hastalık		
Yok	16	38,1
Var	26	61,9
Astım/KOAH		
Yok	38	90,5
Var	4	9,5
Diyabetes Mellutis		
Yok	31	73,8
Var	11	26,2
Hipertansiyon		
Yok	24	57,1
Var	18	42,9
Koroner Arter Hastalığı		
Yok	34	81,0
Var	8	19,0
Diğer		
Yok	37	88,1
Var	5	11,9

Hasta grubunda Antidepresan kullanım oranı %7,1 olarak ölçülmüştür (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Hasta Grubunda Antidepresan Kullanımı

Değişkenler (n=42)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antidepresan		
Var	3	7,1
Yok	39	92,9

Tablo 2.8’de çalışmaya katılan tüm katılımcıların kognitif fonksiyon ve uyku kalitesi ölçek skorlarına ilişkin dağılımlar yer almaktadır. Çalışmada yer alan ölçeklerin ortalama skorları şu şekildedir: PUKİ $4,5\pm3,24$; MMSE Total Puanı $24,95\pm3,49$; MMSE-Kognitif Fonksiyon $0,51\pm0,61$; MMSE-Oryantasyon $9,73\pm0,65$; MMSE-Kayıt Hafızası $2,99\pm0,11$; MMSE- Dikkat ve Hesap Yapma $2,75\pm1,75$; MMSE-Hatırlama $1,87\pm0,9$ ve MMSE-Lisan $7,63\pm1,28$.

Tablo 2.8. Çalışmaya Katılanların Kognitif Fonksiyon ve Uyku Kalitesi için Ölçek Skorları

Değişkenler (n=84)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
PUKİ Puanı	$4,5\pm3,24$	4(2-6)	0-15
MMSE Total Puanı	$24,95\pm3,49$	25(22,5-28)	16-30
MMSE-Kognitif Fonksiyon	$0,51\pm0,61$	0(0-1)	0-2
MMSE-Oryantasyon	$9,73\pm0,65$	10(10-10)	7-10
MMSE-Kayıt Hafızası	$2,99\pm0,11$	3(3-3)	2-3
MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma	$2,75\pm1,75$	2(1-5)	0-5
MMSE-Hatırlama	$1,87\pm0,9$	2(1-3)	0-3
MMSE-Lisan	$7,63\pm1,28$	8(7-9)	5-9

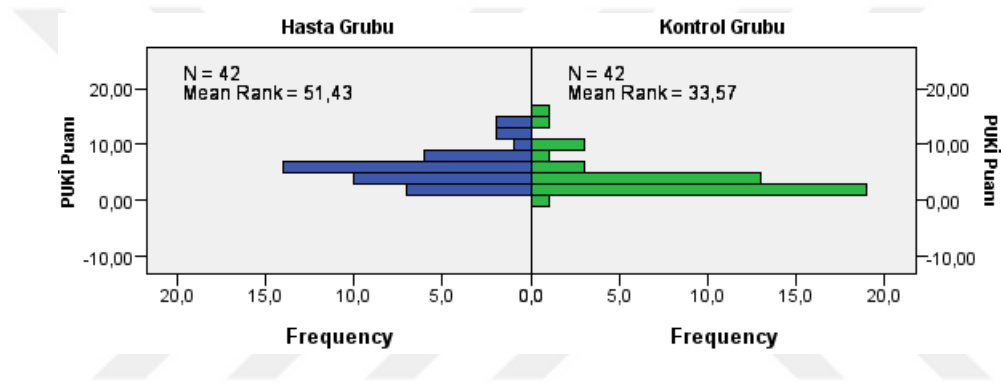
Katılımcıların PUKİ puanlarına göre yapılan kategorizasyon, kötü uyku kalitesine sahip olanların oranının %40,5 olduğunu ortaya koymaktadır. Geriye kalan %59,5’lik kesimde ise uyku kalitesinin normal olduğu görülmüştür (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. PUKİ Sonuç

Değişkenler (n=84)	Sayı (n)	Yüzde (%)
PUKİ Sonuç		
Normal Uyku Kalitesi	50	59,5
Kötü Uyku Kalitesi	34	40,5

Hasta grubunda yer alanların uyku kalite durumunu gösteren PUKİ puanları [5(3-7)], kontrol grubundakilerin puanlarına [3(2-4)] göre yüksektir ve bu farklılık istatistiki açıdan anlamlıdır ($p=0,001$). Bu anlamlı farklılık Grafik 2.1’de de görülmektedir. Bu grafikte, hasta ve kontrol gruplarının PUKİ puanlarının Mann-Whitney U testi dağılımları yer almaktadır. Grafiğin X eksenindeki değerler hasta sayısını, Y eksenindeki değerler ise PUKİ puanının birleşik skorlarını ifade etmektedir. Grafikte yer alan “mean rank (sıra ortalaması)” ifadesi ise, Mann-Whitney U testinin iki grubu karşılaştırırken kullandığı temel parametredir. Bu test, tüm değerleri düşükten yükseğe olacak şekilde sıralar ve sonrasında iki grubu mean-rank parametresine göre karşılaştırır.

Grafik 2.1. Çalışma Gruplarına Göre PUKİ Puanı



Kötü uyku kalitesi sıklığı hasta grubunda %59,5’lik bir orana sahiptir. Kontrol grubunda ise uyku kalitesi kötü olanların oranı %21,4’tür. Hasta grubunda yer alanlarda kötü uyku kalitesi görünürlüğü, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,001$, Tablo 2.10).

Tablo 2.10. Çalışma Gruplarına Göre PUKİ Puanı ve PUKİ Sonucu

Değişkenler (n=84)	Çalışma Grupları		p
	Hasta Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	
PUKİ Puanı	5(3-7)	3(2-4)	0,001^u
PUKİ Sonuç			0,001*
Normal Uyku Kalitesi	17(40,5)	33(78,6)	
Kötü Uyku Kalitesi	25(59,5)	9(21,4)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmesi, Sütun Yüzdesi, *n(%)*

Katılımcıların %54,8'inin kognitif fonksiyonları normaldir. Hafif kognitif bozukluğun görüldüğü katılımcıların oranı %39,3 iken, orta kognitif bozukluk %6'lık bir orana sahiptir (Tablo 2.11).

Tablo 2.11. MMSE Sonuç

Değişkenler (n=84)	Sayı (n)	Yüzde (%)
MMSE Sonuç		
Normal Kognitif Fonksiyon	46	54,8
Hafif Kognitif Bozukluk	33	39,3
Orta Kognitif Bozukluk	5	6,0

Tablo 2.12'de ise bu kez MMSE ölçek skorlarının iki grupta aldığı değerler karşılaştırılmıştır. MMSE-Oryantasyon ($p=0,025$) ve MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma ($p=0,048$) boyutlarında hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Hasta grubunun MMSE-Oryantasyon skorunun, kontrol grubuna göre yüksek olduğu anlaşılmaktadır (Grafik 2.2). MMSE- Dikkat ve Hesap Yapma skoru ise, kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı şekilde yüksek hesaplanmıştır (Grafik 2.3).

Tabloda yer alan diğer MMSE ölçek skorları ve MMSE sonuç dağılımları çalışma gruplarında istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

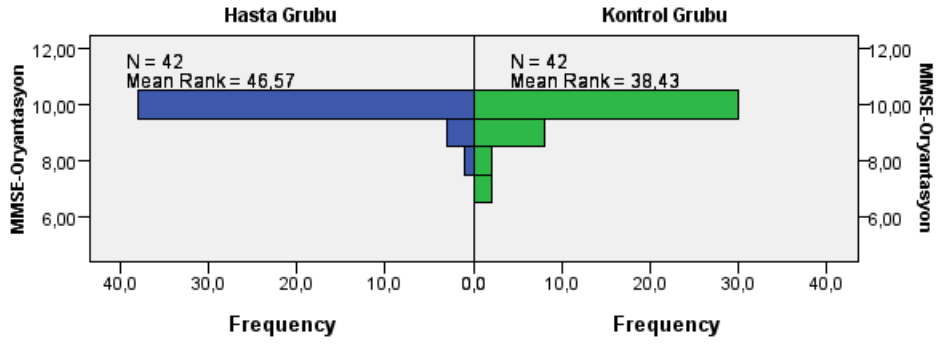
Tablo 2.12. Çalışma Gruplarına Göre MMSE Puanları ve MMSE Sonucu

Değişkenler (n=84)	Çalışma Grupları		p
	Hasta Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	
MMSE Total Puanı	24(22-27)	26(23-29)	0,106 ^u
MMSE-Kognitif Fonksiyon	1(0-1)	0(0-1)	0,268 ^u
MMSE-Oryantasyon	10(10-10)	10(9-10)	0,025^u
MMSE-Kayıt Hafızası	3(3-3)	3(3-3)	0,317 ^u
MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma	2(1-5)	3(2-5)	0,048^u
MMSE-Hatırlama	2(1-2)	2(2-3)	0,057 ^u
MMSE-Lisan	8(7-9)	8(7-9)	0,497 ^u
MMSE Sonuç			0,278*
Normal Kognitif Fonksiyon	20(47,6)	26(61,9)	
Hafif Kognitif Bozukluk	20(47,6)	13(31)	
Orta Kognitif Bozukluk	2(4,8)	3(7,1)	

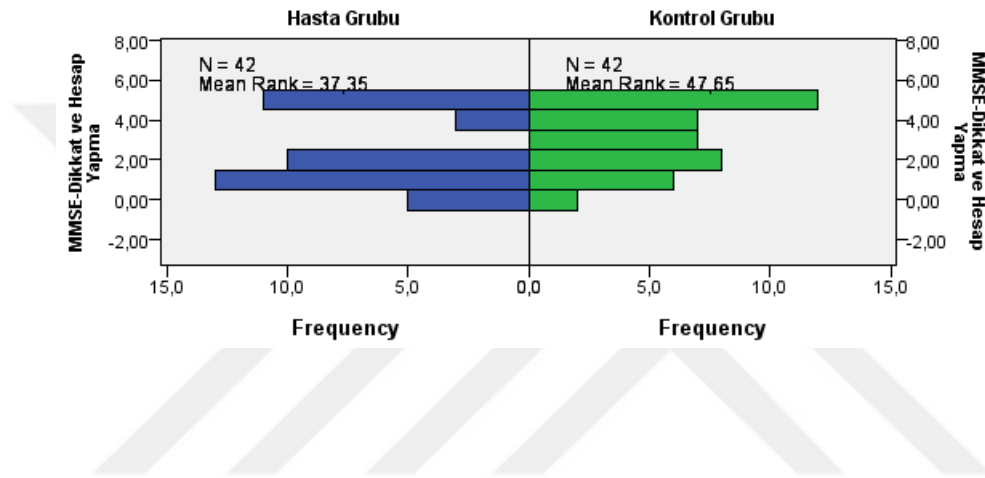
^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Sütun Yüzdesi, *n(%)*

Grafik 2.2. Çalışma Gruplarına Göre MMSE-Oryantasyon Puanları



Grafik 2.3. Çalışma Gruplarına Göre MMSE- Dikkat ve Hesap Yapma Puanları



Tablo 2.13'te hasta grubunda yer alanların yaşları ile PUKİ ve MMSE puanları arasındaki korelasyon analizlerinin sonuçları sunulmuştur. Analiz sonuçlarında belirtilen “r” değeri korelasyon katsayısıdır. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değer alır. Buradaki +1 pozitif tam ilişki, -1 ise negatif yönlü tam ilişkiyi işaret eder. Korelasyon katsayısı sıfıra yaklaştıkça ilişkinin kuvvetinin zayıf olduğu, -1 veya +1'e yaklaştığında ise ilişkinin kuvvetlendiği bilinmektedir. Buna göre $r=0,00$ “ilişki yok”, $r=0,01-0,29$ “düşük düzeyde ilişki”, $r=0,30-0,70$ “orta düzeyde ilişki”, $r=0,71-0,99$ “yüksek düzeyde ilişki” ve $r=1,00$ “mükemmel ilişki” olarak yorumlanır. Burada bahsedilen pozitif yönlü ilişki, ilişkinin direkt ve doğrusal olduğu anlamına gelmektedir. Başka bir ifadeyle değişkenler birlikte artıyor veya azalıyorsa, burada pozitif yönlü bir ilişkiden bahsetmek mümkündür. İlişkinin negatif yönde olması ise, ters yönlü bir ilişkiyi ifade etmektedir. Aralarındaki hareket farklı yönlerde olan değişkenlerden birisinin değeri artarken, diğerinin değerinin düşmektedir.

Tablo 2.13. Hasta Grubunda Yaş ile PUKİ ve MMSE Puanları Arasındaki Korelasyon

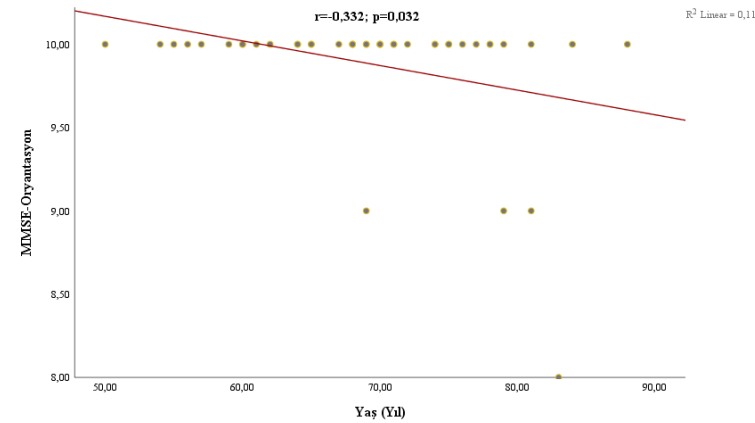
Spearman rho		Yaş
PUKİ Puanı	r	-0,126
	p	0,426
MMSE Total Puan	r	-0,106
	p	0,504
MMSE: Kognitif Fonksiyon	r	0,053
	p	0,739
MMSE: Oryantasyon	r	-0,332*
	p	0,032
MMSE: Kayıt Hafızası	r	na
	p	
MMSE: Dikkat ve Hesap Yapma	r	-0,015
	p	0,926
MMSE: Hatırlama	r	-0,211
	p	0,179
MMSE: Lisan	r	-0,058
	p	0,715

*Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

na= MMSE-Kayıt Hafızası değişkeninde tüm skorlar “3” olduğu için korelasyon hesaplanamamıştır.

Hastaların yaşı ile anlamlı ilişkinin saptandığı tek ölçek MMSE-Oryantasyon olmuştur. Bu ilişkinin ters yönlü ve orta düzeyli olduğu anlaşılmaktadır ($r=-0,332$; $p=0,032$, Grafik 2.4). Yaş ile diğer ölçek skorları arasında herhangi bir anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$).

Grafik 2.4. Hasta Grubunda Yaş ile MMSE-Oryantasyon Puanı Arasındaki Korelasyon



Hasta grubunda yer alanların eğitim durumlarına göre PUKİ ve MMSE puanlarının ve sonuçlarının farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları Tablo 2.14'te yer almaktadır. MMSE Total puanı ($p=0,001$), MMSE-Kognitif Fonksiyon ($p=0,008$), MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma ($p=0,025$), MMSE-Lisan ($p=0,007$) ve MMSE sonuç ($p=0,026$) değişkenlerinde eğitim durumu fark yaratıcı bir etkiye sahiptir.

Anlamlı farklılığın saptandığı değişkenlerde, bu farkın hangi eğitim durumlarından kaynaklandığını anlamak amacıyla yapılan ileri analiz sonuçlarına göre, lise mezunu hastalarda MMSE Total puanının [28(24-29)], ilkokul mezunu hastaların MMSE Total puanına [23(22-24)] göre istatistiki açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p=0,002$; Grafik 2.5).

MMSE-Kognitif Fonksiyon değişkeninde anlamlı farklılığın görüldüğü tek eğitim durumu grubu yine ilkokul ve lise eğitim grupları olmuştur. Ancak bu defa, ilkokul mezunu hastaların kognitif fonksiyonlarının, lise mezunu hastalara göre daha yüksek olduğu anlaşılmıştır ($p=0,037$; Grafik 2.6).

MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma boyutunda ise MMSE Total Puanındakine benzer şekilde, ilkokul mezunu hastaların ilgili ölçek boyutu skorlarının, lise mezunu hastalara göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür ($p=0,013$; Grafik 2.7).

MMSE-Lisan boyutunda ise anlamlı farklılığın kaynaklandığı iki eğitim durumu eşleşmesi bulunmaktadır. Lise mezunu hastaların MMSE Lisan skorları ilkokul mezunu hastalardan ($p=0,035$) ve üniversite mezunu hastaların MMSE Lisan skorları yine ilkokul mezunu hastalardan ($p=0,035$) anlamlı şekilde yüksektir (Grafik 2.8).

MMSE sonuç değişkenine ilişkin dağılımlara bakıldığında ise, anlamlı farklılığın lise ve üniversite mezunu hastalarla, ilkokul mezunu hastalar arasında olduğu görülmektedir. Normal kognitif fonksiyona sahip olma durumu üniversite (%83,3) ve lise (%72,7) mezunu hastalarda, ilkokul mezunu hastalara (%22,7) göre daha yüksektir.

Tabloda yer alan diğer değişkenlerde ise eğitim durumları arasında istatistiki açıdan benzerlikler bulunmaktadır ($p>0,05$).

Tablo 2.14. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Değişkenler (n=42)	Eğitim Durumu				p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ¹⁻⁴	p ²⁻³	p ²⁻⁴	p ³⁻⁴
	İlkokul (n=22)	Ortaokul (n=3)	Lise (n=11)	Üniversite (n=6)							
PUKİ Puanı	5(4-6)	7(5-8)	4(2-7)	4(3-7)	0,487 ^k	-	-	-	-	-	-
PUKİ Sonuç					0,167*						
Normal Uyku Kalitesi	7(31,8)	0(0)	7(63,6)	3(50)							
Kötü Uyku Kalitesi	15(68,2)	3(100)	4(36,4)	3(50)							
MMSE Total Puanı	23(22-24)	26(22-29)	28(24-29)	25(25-27)	0,001^k	0,768	0,002	0,144	>0,999	>0,999	>0,999
MMSE-Kognitif Fonksiyon	1(1-1)	0(0-1)	0(0-1)	0(0-0)	0,008^k	0,860	0,037	0,052	>0,999	>0,999	>0,999
MMSE-Oryantasyon	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	0,271 ^k	-	-	-	-	-	-
MMSE-Kayıt Hafızası	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	>0,999 ^k	-	-	-	-	-	-
MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma	1(1-2)	4(0-4)	5(2-5)	2(1-2)	0,025^k	>0,999	0,013	>0,999	>0,999	>0,999	0,953
MMSE-Hatırlama	1,5(1-2)	2(2-3)	2(1-3)	2(1-2)	0,304 ^k	-	-	-	-	-	-
MMSE-Lisan	7(6-8)	7(7-9)	9(8-9)	9(8-9)	0,007^k	>0,999	0,035	0,035	>0,999	>0,999	>0,999
MMSE Sonuç					0,026*						
Normal Kognitif Fonksiyon	5(22,7) ^a	2(66,7) ^{a,b}	8(72,7) ^b	5(83,3) ^b							
Hafif Kognitif Bozukluk	15(68,2) ^a	1(33,3) ^a	3(27,3) ^a	1(16,7) ^a							
Orta Kognitif Bozukluk	2(9,1) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a							

^kKruskal-Wallis H Test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: İlkokul

2: Ortaokul

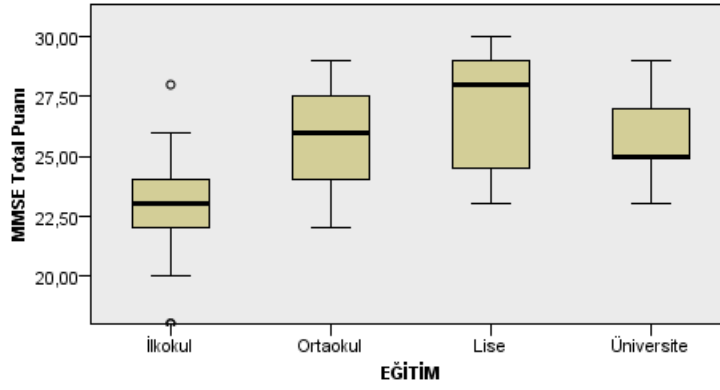
3: Lise

4: Üniversite

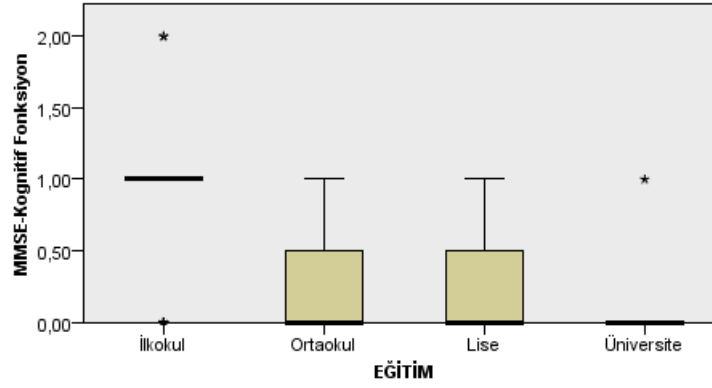
*Pearson Ki-Kare, Fisher Freeman Halton Exact Test, Sütun Yüzdesi, *n(%)*

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

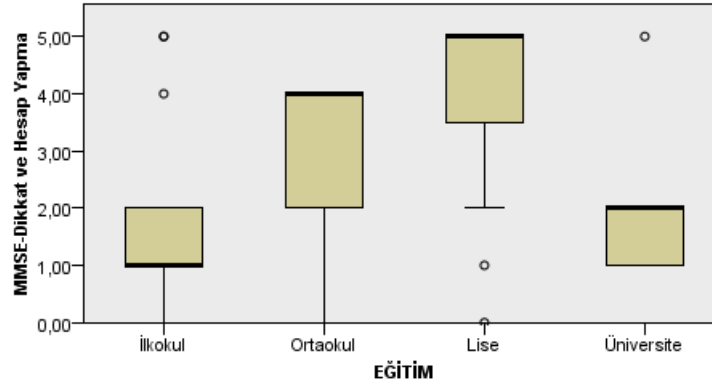
Grafik 2.5. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre MMSE Total Puanı



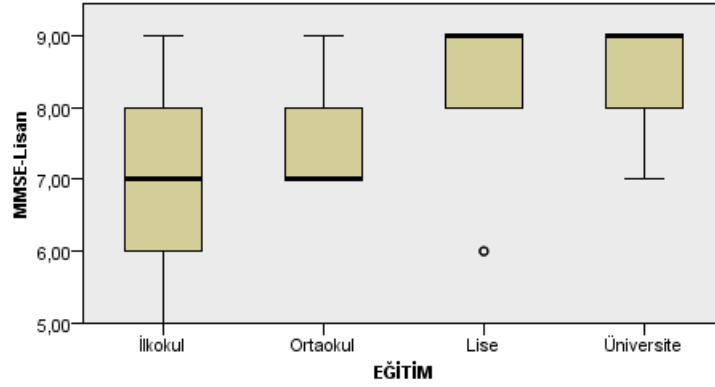
Grafik 2.6. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre MMSE-Kognitif Fonksiyon Puanı



Grafik 2.7. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma Puanı



Grafik 2.8. Hasta Grubunda Eğitim Durumuna Göre MMSE-Lisan Puanı



Hasta grubunda yer alanlara konulan tanıdan itibaren geçen süre ile PUKİ ve MMSE puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$; Tablo 2.15).

Tablo 2.15. Hasta Grubunda Tanıdan İtibaren Geçen Süre ile PUKİ ve MMSE Puanları Arasındaki Korelasyon

Spearman rho		Tanıdan İtibaren Geçen Süre
PUKİ Puanı	r	-0,074
	p	0,64
MMSE Total Puan	r	-0,101
	p	0,524
MMSE: Kognitif Fonksiyon	r	0,237
	p	0,13
MMSE: Oryantasyon	r	-0,055
	p	0,73
MMSE: Kayıt Hafızası	r	na
	p	
MMSE: Dikkat ve Hesap Yapma	r	-0,036
	p	0,819
MMSE: Hatırlama	r	-0,106
	p	0,505
MMSE: Lisan	r	0,086
	p	0,589

na= MMSE-Kayıt Hafızası değişkeninde tüm skorlar “3” olduğu için korelasyon hesaplanamamıştır.

Tablo 2.16’da görülen analiz sonuçları, hasta grubunda yer alanlarda Taxan bazlı kemoterapi varlığının PUKİ ve MMSE puanları ve sonuçları üzerinde herhangi bir anlamlı farklılık yaratmadığını göstermektedir ($p>0,05$). Örneğin, her ne kadar kötü uyku kalitesi görünürlüğü Taxan bazlı kemoterapi öyküsü olan hastalarda (%83,3), böyle bir öyküsü olmayan hastalara (%50) göre daha yüksek çıksa da, bu farklılık istatistiki açıdan bir anlam ifade etmemektedir ($p=0,167$).

Tablo 2.16. Hasta Grubunda Taxan Bazlı Kemoterapi Öyküsü Varlığına Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Değişkenler (n=42)	Taxan Bazlı Kemoterapi Öyküsü		p
	Yok (n=30)	Var (n=12)	
PUKİ Puanı	4,5(3-7)	6(5-6,5)	0,081 ^μ
PUKİ Sonuç			0,167*
Normal Uyku Kalitesi	15(50)	2(16,7)	
Kötü Uyku Kalitesi	15(50)	10(83,3)	
MMSE Total Puanı	24,5(22-27)	24(22,5-25)	0,670 ^μ
MMSE-Kognitif Fonksiyon	0,5(0-1)	1(0-1)	0,837 ^μ
MMSE-Oryantasyon	10(10-10)	10(10-10)	0,518 ^μ
MMSE-Kayıt Hafızası	3(3-3)	3(3-3)	>0,999 ^μ
MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma	2(1-5)	1,5(1-2)	0,328 ^μ
MMSE-Hatırlama	2(1-2)	2(1-2)	0,773 ^μ
MMSE-Lisan	8(6-9)	8(7-8,5)	0,858 ^μ
MMSE Sonuç			0,864*
Normal Kognitif Fonksiyon	15(50)	5(41,7)	
Hafif Kognitif Bozukluk	13(43,3)	7(58,3)	
Orta Kognitif Bozukluk	2(6,7)	0(0)	

^μMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Sütun Yüzdesi, *n(%)*

Benzer şekilde, hasta grubunda yer alanlarda Radyoterapi öyküsünün olup olmaması da PUKİ ve MMSE puan ve sonuçlarını etkilememiştir. Örneğin, normal kognitif fonksiyon oranları Radyoterapi öyküsü olanlarda %43,5 iken, Radyoterapi öyküsü olmayanlarda %52,6 olarak ölçülmüştür. Bu dağılımlar istatistiksel açıdan benzerdir ($p=0,874$, Tablo 2.17).

Tablo 2.17. Hasta Grubunda Radyoterapi Varlığına Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Değişkenler (n=42)	Radyoterapi		p
	Yok (n=19)	Var (n=23)	
PUKİ Puanı	6(3-7)	5(3-6)	0,366 ^u
PUKİ Sonuç			0,452*
Normal Uyku Kalitesi	6(31,6)	11(47,8)	
Kötü Uyku Kalitesi	13(68,4)	12(52,2)	
MMSE Total Puanı	25(22-27)	24(22-27)	0,656 ^u
MMSE-Kognitif Fonksiyon	0(0-1)	1(0-1)	0,608 ^u
MMSE-Oryantasyon	10(10-10)	10(10-10)	0,804 ^u
MMSE-Kayıt Hafızası	3(3-3)	3(3-3)	>0,999 ^u
MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma	2(1-5)	2(1-5)	0,824 ^u
MMSE-Hatırlama	2(1-2)	2(1-2)	0,606 ^u
MMSE-Lisan	8(7-9)	8(6-9)	0,958 ^u
MMSE Sonuç			0,874*
Normal Kognitif Fonksiyon	10(52,6)	10(43,5)	
Hafif Kognitif Bozukluk	8(42,1)	12(52,2)	
Orta Kognitif Bozukluk	1(5,3)	1(4,3)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Sütun Yüzdesi, *n(%)*

Hastaların kullandıkları Anti-Androjene göre PUKİ ve MMSE puan ve skorlarında anlamlı farklılıkları irdeleyen analiz sonuçları Tablo 2.18'tedir. MMSE Total puanı ($p=0,017$), MMSE-Kognitif Fonksiyon ($p=0,049$) ve MMSE sonuç değişkeni iki grup arasında anlamlı farklılıkların bulunduğu değişkenlerdir. Abireteron Asetat kullanan hastalarda MMSE Total puanının, Enzalutamide kullanan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Grafik 2.9.). MMSE-Kognitif Fonksiyon boyutu ise Enzalutamide kullanan hastalarda, diğer Anti-Androjeni kullanan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek değer almıştır (Grafik 2.10).

Normal kognitif fonksiyona sahip olma durumu Abirateron Asetat kullanan hastalarda; hafif kognitif bozukluk ise Enzalutamide kullanan hastalarda diğer gruba göre anlamlı olacak şekilde daha yoğun görülmektedir. Orta kognitif bozukluk ise, iki grup için benzer dağılım sergilemiştir. Tabloda yer alan diğer değişkenler de kullanılan Anti-Androjen türünden etkilenmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 2.18. Hasta Grubunda Kullanılan Anti-Androjene Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

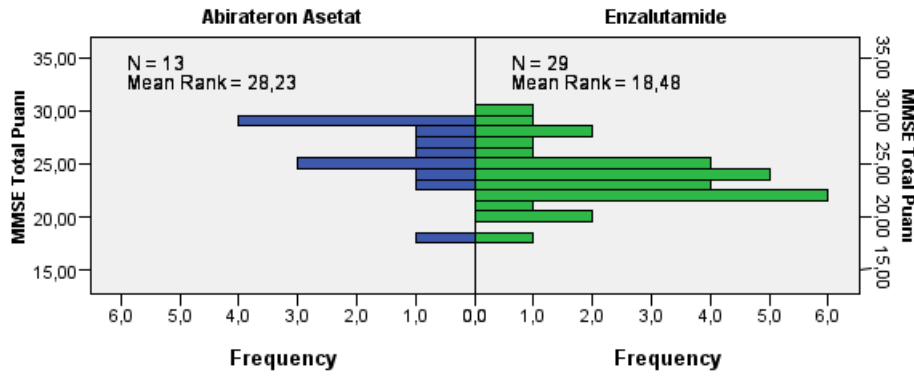
Değişkenler (n=42)	Kullanılan Anti-Androjen		p
	Enzalutamide (n=29)	Abirateron Asetat (n=13)	
PUKİ Puanı	5(3-7)	5(3-6)	0,501 ^u
PUKİ Sonuç			0,871*
Normal Uyku Kalitesi	11(37,9)	6(46,2)	
Kötü Uyku Kalitesi	18(62,1)	7(53,8)	
MMSE Total Puanı	24(22-25)	26(25-29)	0,017^u
MMSE-Kognitif Fonksiyon	1(0-1)	0(0-0)	0,049^u
MMSE-Oryantasyon	10(10-10)	10(10-10)	0,484 ^u
MMSE-Kayıt Hafızası	3(3-3)	3(3-3)	>0,999 ^u
MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma	2(1-2)	4(1-5)	0,167 ^u
MMSE-Hatırlama	2(1-2)	2(1-3)	0,484 ^u
MMSE-Lisan	7(6-8)	9(8-9)	0,064 ^u
MMSE Sonuç			0,012*
Normal Kognitif Fonksiyon	10(34,5) ^a	10(76,9) ^b	
Hafif Kognitif Bozukluk	18(62,1) ^a	2(15,4) ^b	
Orta Kognitif Bozukluk	1(3,4) ^a	1(7,7) ^a	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

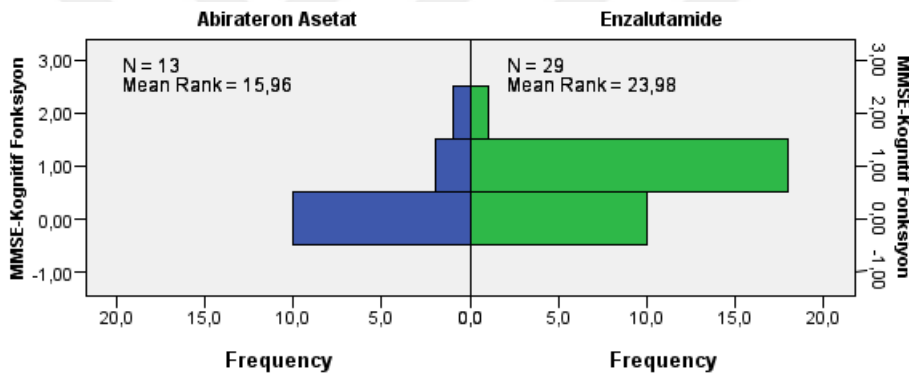
*Pearson Ki-Kare, Fisher Freeman Halton Exact Test, Yates Düzeltmesi, Sütun Yüzdesi, *n(%)*.

Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Grafik 2.9. Hasta Grubunda Kullanılan Anti Androjene Göre MMSE Total Puanı



Grafik 2.10. Hasta Grubunda Kullanılan Anti Androjene Göre MMSE-Kognitif Fonksiyon Puanı



Anti-Androjen kullanım süresine ilişkin üç grupta ölçek skorlarının ve sonuçlarının farklı olup olmadığı araştırılmış ve sonuçlar Tablo 2.19’da sunulmuştur. Başlangıçta üç kullanım süresi arasında anlamlı farklılık saptanan tek değişken olarak MMSE-Oryantasyon öne çıkmıştır ($p=0,042$). Ancak farklılığın kaynağını ortaya koymak amacıyla yapılan ileri analiz sonucunda anlamlılık kaybolmuş ve tabloda yer alan diğer değişkenlerde olduğu gibi MMSE-Oryantasyon boyutunda da grupların benzer olduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p>0,05$).

Tablo 2.19. Hasta Grubunda Anti-Androjen Kullanım Süresine Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Değişkenler (n=42)	Anti-Androjen Kullanım Süresi			p	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
	6 ay ve daha az (n=17)	6-12 ay arası (n=10)	12 ay ve üzeri (n=15)				
PUKİ Puanı	5(4-6)	3,5(2-6)	6(3-8)	0,221 ^k	-	-	-
PUKİ Sonuç				0,381*			
Normal Uyku Kalitesi	6(35,3)	6(60)	5(33,3)				
Kötü Uyku Kalitesi	11(64,7)	4(40)	10(66,7)				
MMSE Total Puanı	24(22-25)	25,5(23-28)	24(22-27)	0,269 ^k	-	-	-
MMSE-Kognitif Fonksiyon	1(0-1)	0(0-1)	1(0-1)	0,162 ^k	-	-	-
MMSE-Oryantasyon	10(10-10)	10(10-10)	10(10-10)	0,042^k	0,141	0,077	>0,999
MMSE-Kayıt Hafızası	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)	>0,999 ^k	-	-	-
MMSE-Dikkat ve Hesap	2(1-4)	1,5(1-5)	2(1-5)	0,973 ^k	-	-	-
Yapma							
MMSE-Hatırlama	1(0-2)	2(2-3)	2(1-2)	0,188 ^k	-	-	-
MMSE-Lisan	8(6-8)	8(7-9)	8(6-9)	0,275 ^k	-	-	-
MMSE Sonuç				0,347*			
Normal Kognitif Fonksiyon	6(35,3)	7(70)	7(46,7)				
Hafif Kognitif Bozukluk	9(52,9)	3(30)	8(53,3)				
Orta Kognitif Bozukluk	2(11,8)	0(0)	0(0)				

^kKruskal-Wallis H Test, Post-hoc Bonferroni düzeltmesi, *Med(IQR)*

Post-hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir:

1: 6 ay ve daha az

2: 6-12 ay arası

3: 12 ay ve üzeri

*Pearson Ki-Kare, Fisher Freeman Halton Exact Test, Sütun Yüzdesi, *n(%)*.

Çalışmanın sonunda, hastaların Antidepresan kullanım durumlarına göre ölçek skorları ve sonuçları karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucunda, Antidepresan kullanan ve kullanmayan hastalarda ölçek skorlarının veya sonuçlarının farklılaşmadığı, Antidepresan kullanımının istatistiksel anlamda fark yaratıcı bir değişken olmadığı anlaşılmıştır ($p>0,05$). Örneğin, Antidepresan kullanan 3 hastanın tamamının kötü uyku kalitesine sahip olması, ancak Antidepresan kullanmayan hastalarda bu oranın %56,4'te kalması istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,260$). (Tablo 2.20)

Tablo 2.20. Hasta Grubunda Antidepresan Kullanımına Göre PUKİ ve MMSE Puanları ve Sonuçları

Değişkenler (n=42)	Antidepresan Kullanımı		p
	Var (n=3)	Yok (n=39)	
PUKİ Puanı	6(6-7)	5(3-7)	0,235 ^u
PUKİ Sonuç			0,260*
Normal Uyku Kalitesi	0(0)	17(43,6)	
Kötü Uyku Kalitesi	3(100)	22(56,4)	
MMSE Total Puanı	22(20-23)	25(23-27)	0,062 ^u
MMSE-Kognitif Fonksiyon	1(1-1)	0(0-1)	0,198 ^u
MMSE-Oryantasyon	10(9-10)	10(10-10)	0,514 ^u
MMSE-Kayıt Hafızası	3(3-3)	3(3-3)	>0,999 ^u
MMSE-Dikkat ve Hesap Yapma	1(1-2)	2(1-5)	0,425 ^u
MMSE-Hatırlama	0(0-2)	2(1-2)	0,124 ^u
MMSE-Lisan	7(6-8)	8(7-9)	0,397 ^u
MMSE Sonuç			0,338*
Normal Kognitif Fonksiyon	0(0)	20(51,3)	
Hafif Kognitif Bozukluk	3(100)	17(43,6)	
Orta Kognitif Bozukluk	0(0)	2(5,1)	

^uMann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Test, Fisher Freeman Halton Exact Test, Sütun Yüzdesi, *n(%)*.

TARTIŞMA

Prostat kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir. Prostat kanserinin mortalitesi özellikle PSA taramaları ile erken evre hastalığı tespit ettiği için azalmıştır.[2] Prostat kanserinde hormonal tedavi belirgin önem arz etmektedir. İlerlemiş hastalığı olan erkekler için, androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) genellikle tedavinin ilk basamağıdır.[4] Metastatik hastalıkta enzalutamid ve abirateron asetat gibi yeni nesil androjen blokerleri veya androjen sentez inhibitörleri kullanılmasının ortalama sağ kalımı artırdığı gözlenmiştir.[11]–[15] Ancak bu ilaçların uzun dönemde kullanımında oluşan yan etkileri de çok önemlidir.

Çalışmamızda MMSE ve PUKİ ölçekleri kullanılarak metastatik CRPC ve CSPC tanılı enzalutamid ve abirateron asetat gibi yeni nesil androjen sentez inhibitörü veya androjen blokeri alan hastalarda kognitif fonksiyon ve uyku kalitesi incelenmiştir. Benzer yaş ve eğitim durumundaki sağlıklı gönüllülerle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda yeni nesil androjen blokeri veya androjen sentez inhibitörü alan hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu arasında Pittsburgh Uyku İndeksi (PUKİ) test sonuçlarına göre uyku kalite analizleri yapılmış olup kontrol grubuna göre çalışma grubunda anlamlı derecede uyku kalitesinde düşüş olduğu tespit edilmiştir. Uyku kalitesi, uyku hijyeni, uyku bozuklukları gibi durumlar ile ilgili yaptığımız literatür taramalarında enzalutamid, abirateron asetat, daralutamid, apalutamid gibi yeni nesil androjen blokeri veya androjen sentez inhibitörü alan hastalar üzerinde uyku kalitesi, uykusuzluk veya uyku bozuklukları üzerine çalışma saptanamamıştır. ADT kullanan hastalardaysa uyku bozuklukları üzerine birçok çalışma izlenmiştir.

Bu çalışmalara baktığımızda Brian D. Gonzalez ve arkadaşları tarafından ADT başlanan prostat kanserli hastalara 0-6-12. Aylarda insomnia severity index (ISI) testi yapılmış olup ADT alan grupta başlangıca göre anlamlı biçimde uykusuzlukta artış izlenmiştir.[152]

Yine 2004-2006 yılları arasında Kanada’da yapılan bir çalışmada Savard J. ve arkadaşları 32 Radyoterapi alan ve 28 Radyoterapi+ADT alan prostat kanserli hastayı uyku bozukluğu açısından insomnia severity index (ISI) ölçeği ile değerlendirmiş olup ADT+RT alan grupta 0,2 ve 4. Aylarda yapılan testlerde ISI skorlarında başlangıca göre artış izlenmiş olup sadece RT alan grupta stabil izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada ADT ile uykusuzluk semptomları arasında gece terlemesi ve sıcak basmalarının da etkili olduğu gösterilmiştir.[153]

Köskderelioğlu A. Ve arkadaşlarının yaptığı ülkemizde yapılan bir çalışmada adjuvan ADT alan 48 hasta ve adjuvan tedavi almayan 58 hasta PUKİ, Beck depresyon ölçeği, Epworth uykululuk

ölçeği gibi testlerle değerlendirilmiş olup ADT alan hastalarda daha kötü uyku kalitesi olduğu gözlemlenmiştir.[154] Bu çalışma da bizim çalışmamız gibi kesitsel bir çalışmadır ve prospektif bir takip yapılmamıştır.

Saini A. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 49 adjuvan ADT alan ve 54 adjuvan ADT almayan hastayı depresyon, uyku kalitesi açısından değerlendirmiş olup ADT alan grupta uyku kalitesinde bozulma olduğunu göstermiştir.[155]

Yukarıda izlenen prospektif veya kesitsel olan 4 çalışmada da yapılan uyku indexlerinde ADT alan gruplarda almayanlara göre uyku kaliteleri ve uyku hijyeninin daha kötü olduğu izlenmiştir. Mevcut çalışmamız da literatürdeki bu çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızın en büyük farkı ise yeni nesil androjen blokerleri ve androjen sentez inhibitörleri üzerinde yapılmış olması ve bu alanda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu lokalize veya lokal ileri hastalıkta yapılmasına rağmen mevcut çalışmamızın metastatik hasta grubunda yapılmış olmasıdır. Mevcut çalışmaların sonuçlarına bakacak olursak uyku kalitesindeki gerilemeye, prostat kanserli hastalarda hem androjen yoksunluk tedavisiyle hem de yeni nesil tedaviler ile androjenin etkisinin baskılanmasıyla oluşabilen sıcak basmaları ve prostat kanserli hastalarda sık gördüğümüz semptomlardan biri olan nokturinin sebep olabileceği görüşündeyiz. Özellikle bu semptomlardan dolayı uykuya dalmadaki sorunlardan çok hastaların geceleri sık sık uyanmalarının uyku kalitesindeki negatif etkiye sebep olabileceği inancına sahibiz.

Çalışmamızda kognitif fonksiyonları değerlendiren MMSE testi her iki gruba uygulanmış olup iki grup arasında kognitif fonksiyonlarda herhangi bir farklılık izlenmemiştir. Litaratüre baktığımızda prostat kanserinde kognitif fonksiyon ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu ADT kullanan hastalar üzerinde yapılmıştır. Yine bunların da büyük çoğunluğu metastatik olmayan hastalar üzerinedir. Bu çalışmaların bir kısmında ADT kullanan hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulma izlenirken [156], [157] bir kısmında anlamlı bir fark görülmemiştir.[158]–[160]

F. Joly ve arkadaşlarının metastatik olmayan prostat kanserli 57 hasta ve 51 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada adjuvan androjen deprivasyon tedavisi alan hastalarla kontrol grubu arasında Mini-Mental Durum Testine göre kognitif fonksiyonda anlamlı fark izlenmemiştir.[160]

Yine S. M. H. Alibhai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ADT alan prostat kanserli hastalar, ADT almayan prostat kanserli hastalar ve sağlıklı grup olmak üzere 3 grup üzerinde 0,6 ve 12. Aylarda kognitif fonksiyonlarını değerlendirmiş olup sonuçlarda ADT kullanan grupta diğer gruplara göre 1 yıllık takipte kognitif fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.[159] Her iki çalışma da bizim çalışmamızda çıkan sonuçlarla benzerdir ancak

çalışmamızda hastalar farklı olarak metastatik olup ADT dışında yeni nesil anti androjen tedavi de almaktadır.

Enzalutamide, abirateron gibi yeni nesil androjen blokerleri ve androjen sentez inhibitörleriyle kısıtlı sayıda çalışma vardır. Biz de bu yüzden çalışmamızı Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine gelen sadece yeni nesil androjen blokeri kullanan metastatik hastalar üzerinde yaptık. Yine çalışmamızı daha anlamlı kılabilmek için çalışma grubu ile benzer yaş grubunda, benzer eğitim durumunda olan sağlıklı erkek gönüllüleri kontrol grubunda kullandık. Çalışmamızda enzalutamid ve abirateron asetat alan hastaların kognitif fonksiyonları karşılaştırılmış olup enzalutamide grubunda anlamlı bir şekilde kognitif fonksiyonların daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Yukarıda da belirttiğimiz üzere yeni nesil anti androjenlerin ve androjen sentez inhibitörlerinin kognitif fonksiyona etkisi ile ilgili sadece birkaç çalışma vardır. Bu çalışmaların sonuçlarına baktığımızda Shabbir M. H. Alibhai ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, multisentrik gözlemsel kohortunda abirateron asetat, enzalutamid, radium 223 ve kemoterapinin kognitif fonksiyona etkisi MoCA testi ile hem tedavi öncesi hem de tedavi başlangıcından 11 ay sonra olmak üzere 2 kere değerlendirilmiş olup ilaç kullanım süresi ile kognitif fonksiyon arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Aynı şekilde abirateron ve enzalutamide arasında da kognitif fonksiyonlar açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.[161] Benzer şekilde Khalaf D ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yine MoCA testi kullanılarak tedavi öncesi ve 12. Hafta olmak üzere 2 kez bilişsel fonksiyonlara bakılmış olup hem enzalutamid hem abirateron grubunda fark izlenmemiştir.[162]

Neal D. Shore ve arkadaşlarının yaptığı REAACT adlı prospektif, non-randomize, açık etiketli çok merkezli bir çalışmada enzalutamide var abirateron asetat kullanılan hastaların tedavi başında ve sonrasında takipte CogState testi ile kognitif fonksiyonlarını ölçmüş ve medyan CogState değerleri her iki kolda da değişiklik göstermemiştir. Ancak enzalutamid grubunda abirateron grubuna göre bilişsel performansta daha fazla azalma izlenmiştir.[163]

Benzer şekilde A. Thiery-Vuillemin ve arkadaşlarının yaptığı 12 ay süren prospektif, non-randomize, açık etiketli, çok merkezli, faz 4 AQUARİUS çalışmasında kognitif fonksiyonlar incelemiş ve enzalutamid ile tedavi edilen hastaların abirateron ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksek oranda kognitif bozukluk oranları bulunmuştur.[164]

Bildiğimiz kadarıyla enzalutamid ve abirateron asetatın bilişsel fonksiyonlar üzerine karşılaştırılmasını yapan literatürde 4 çalışma izlenmiş olup bunların iki tanesinde fark izlenmezken iki tanesinde enzalutamid kullanan grubun kognitif fonksiyonlarının daha kötü olduğu izlenmiştir ve bizim çalışmamızın sonuçları da bunu destekler niteliktedir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda enzalutamidin kan-beyin bariyerini geçerek nöbet, yorgunluk ve diğer merkezi sinir sistemi etkileri riskini artırdığı ancak abirateronun kan-beyin bariyerini geçemediği gösterilmiştir.[165], [166] Enzalutamidin kognitif fonksiyonlarda daha çok gerileme yapmasının sebeplerinden birisinin kan beyin bariyerini geçtiği ve bilişsel fonksiyonlar üzerine daha çok etkisinin olduğunu öne sürebiliriz. Aynı şekilde enzalutamidin androjen reseptör blokajı yapması, abirateron asetatin ise androjen sentezinin bloke etmesi gibi etki mekanizmalarının da farklı olmasının kognitif fonksiyonlara etkisindeki farklılıkları ortaya çıkarabileceği görüşündeyiz. Ancak bilişsel fonksiyonlara etkisindeki her iki ilacı bu farklılığının sebebi kesin olarak aydınlatılmamış olup konu ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Alt grup analizlerine baktığımızda çalışmamızda enzalutamid ve abirateron asetatin 0-6 ay, 6-12 ay ve 12 ayın üzerinde olmak üzere kullanım sürelerine göre kognitif fonksiyon ve uyku kalitelerinde değişim izlenip izlenmediği test edilmiştir ancak her ikisi ile ilgili de anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Shabbir M. H. Alibhai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kullanım süresi ile kognitif fonksiyon arasında bir ilişki saptanamamıştır.[161] Mevcut ilaçlar son yıllarda FDA onayı alıp kullanılmaya başlamış olup konu ile ilgili uzun dönemli bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmaların çoğunluğu 1 yıldan kısa süreli kullanım üzerinedir. Her ne kadar mevcut durumda anlamlı sonuç gelmese de ilerleyen dönemde yeni nesil tedavilerin de yaygınlaşması ile daha uzun süreli ilaç kullanımı ile yapılabilecek prospektif çalışmalar ile farklı bulguların elde edilebileceği görüşündeyiz.

Daha önce docetaxel ve/veya radyoterapi alan hastaların almayanlara kıyasla MMSE ve PUKİ skorlarında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Literatürde docetaxel ve radyoterapinin kognitif fonksiyona etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup bulgularımız literatürü desteklemektedir.[161] Bunların aksine Fardell ve arkadaşları ile Callaghan ve arkadaşlarının yaptığı kemirgenler üzerinde çalışmalarda docetaxel altında depresyon benzeri belirtiler gibi kognitif işlevlerde fonksiyonu etkileyen bozulmalar saptanmıştır.[167], [168]

İleri yaş kognitif fonksiyon bozukluğunun en önemli risk faktörlerinden birisidir. Birçok çalışma da ilerleyen yaş ile demans gelişimini göstermiştir. [169], [170] Aynı zamanda ileri yaş prostat kanseri insidansında da önemli olup yaş arttıkça insidans giderek artmaktadır.[39] Prostat kanseri ağırlıklı olarak yaşlı erkekleri etkiler ve 5 hastadan 1'i 75 yaş veya üzerinde teşhis edilir.[171] Çalışmamızda diğer alt grup analizlerine baktığımızda artan yaş ile kognitif fonksiyonda bozulma arasında anlamlı fark izlenmemektedir. Kemoterapi, enzalutamide,

abirateron ve radium 223 tedavisini karşılaştıran Shabbir M. H. Alibhai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da artan yaş ile MoCA skorları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.[161] Eğitim durumunda lise ve ilkokul mezunları arasında MMSE skorları arasında lise mezunları lehine anlamlı bir fark izlenmiştir. Shabbir M. H. Alibhai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eğitim düzeyi ile MoCA skoru arasında ilişki bulunamamıştır.[161] Literatürdeki çalışmalara da baktığımızda yaş, eğitim durumu gibi faktörlerin insanların bilişsel becerilerini etkileyebildiğini görmekteyiz. Çalışmamızın bu durumlardan en az şekilde etkilenmesi için kontrol grubumuzu çalışma grubundaki hastalara benzer yaş grubu ve benzer eğitim durumunda olacak şekilde seçtik.

Çalışmamızın güçlü yönlerine bakacak olursak literatürdeki çoğu çalışmadan farklı olarak metastatik hastalarda ve yeni nesil androjen reseptör blokerleri ile androjen sentez inhibitörleri kullanan hastalarda yapılmış olması en önemli özelliklerindendir. Yine çalışmamızda kontrol grubunun olması ve mevcut ölçeklerin katılımcılara aynı araştırmacı tarafından uygulanması önemlidir. Bununla birlikte çalışmamızın en büyük kısıtlılığı en az 3 ay yeni nesil tedavi aldıktan sonra herhangi bir dönemde tek sefer PUKİ ve MMSE ölçeklerinin uygulanması ile sonuç elde edilen kesitsel bir çalışma olmasıdır. Tedavi öncesinde ölçeklerin bazal olarak uygulanmasından sonra tedavi sırasında bir veya daha fazla olmak üzere prospektif olarak katılımcılara tekrar testleri uygulanarak takip edilmesi daha anlamlı sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda yeni nesil androjen reseptör blokeri veya androjen sentez inhibitörü kullanan metastatik kastrasyon duyarlı ya da kastrasyon dirençli prostat kanserli hastalarda sağlıklı gönüllülerden oluşan gruba göre uyku kalitesinin daha bozuk olduğu, kognitif fonksiyonlarda ise anlamlı farklılık saptanmadığı bulunmuştur. Özellikle enzalutamide grubunda ise abirateron asetata kıyasla kognitif fonksiyonların daha bozuk olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKÇA

- [1] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/CAAC.21660.
- [2] R. Etzioni *et al.*, "Quantifying the role of PSA screening in the US prostate cancer mortality decline," *Cancer Causes and Control*, vol. 19, no. 2, pp. 175–181, Mar. 2008, doi: 10.1007/S10552-007-9083-8/METRICS.
- [3] C. Huggins and C. V. Hodges, "Studies on Prostatic Cancer: I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate*," *J Urol*, vol. 168, no. 1, pp. 9–12, 2002, doi: 10.1016/S0022-5347(05)64820-3.
- [4] N. Sharifi, J. L. Gulley, and W. L. Dahut, "Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer," *JAMA*, vol. 294, no. 2, pp. 238–244, Jul. 2005, doi: 10.1001/JAMA.294.2.238.
- [5] B. J. R. Barrass, R. Thuraija, and R. A. Persad, "More should be done to prevent the harmful effects of long-term androgen ablation therapy in prostate cancer," *BJU Int*, vol. 93, no. 9, pp. 1175–1176, Jun. 2004, doi: 10.1111/J.1464-410X.2004.04888.X.
- [6] V. B. Shahinian, Y. F. Kuo, J. L. Freeman, E. Orihuela, and J. S. Goodwin, "Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma," *Cancer*, vol. 103, no. 8, pp. 1615–1624, Apr. 2005, doi: 10.1002/CNCR.20955.
- [7] C. Tran *et al.*, "Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer," *Science*, vol. 324, no. 5928, pp. 787–790, May 2009, doi: 10.1126/SCIENCE.1168175.
- [8] N. Sharifi, "Steroid sidestep: Evading androgen ablation by abiraterone," *Clinical Cancer Research*, vol. 21, no. 6, pp. 1240–1242, Mar. 2015, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2899.
- [9] L. Yin and Q. Hu, "CYP17 inhibitors--abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents," *Nat Rev Urol*, vol. 11, no. 1, pp. 32–42, Jan. 2014, doi: 10.1038/NRUROL.2013.274.
- [10] C. Parker, E. Castro, K. Fizazi, A. Heidenreich, P. Ost, and G. Procopio, "Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†;," 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
- [11] K. Fizazi *et al.*, "Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 20, no. 5, pp. 686–700, May 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.
- [12] A. J. Armstrong *et al.*, "Arches: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 37, no. 32, pp. 2974–2986, Jul. 2019, doi: 10.1200/JCO.19.00799.
- [13] I. D. Davis *et al.*, "Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 381, no. 2, pp. 121–131, Jul. 2019, doi: 10.1056/NEJMOA1903835/SUPPL_FILE/NEJMOA1903835_DATA-SHARING.PDF.
- [14] C. J. Ryan *et al.*, "Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-

- controlled phase 3 study," *Lancet Oncol*, vol. 16, no. 2, pp. 152–160, Feb. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71205-7.
- [15] T. M. Beer *et al.*, "Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy," *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 5, pp. 424–433, Jul. 2014, doi: 10.1056/NEJMOA1405095/SUPPL_FILE/NEJMOA1405095_DISCLOSURES.PDF.
 - [16] S. Ancoli-Israel, R. Cole, C. Alessi, M. Chambers, W. Moorcroft, and C. P. Pollak, "The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms," *Sleep*, vol. 26, no. 3, pp. 342–392, May 2003, doi: 10.1093/SLEEP/26.3.342.
 - [17] M. Van Wijk, S. N. Garland, K. Wall, J. Sathya, and J. Thoms, "0825 The Effect of Androgen Deprivation Therapy on Insomnia Symptoms, Fatigue, Mood, and Hot Flashes in Men with Non-Metastatic Prostate Cancer," *Sleep*, vol. 42, no. Supplement_1, pp. A331–A331, Apr. 2019, doi: 10.1093/SLEEP/ZSZ067.823.
 - [18] R. M. Connolly, M. A. Carducci, and E. S. Antonarakis, "Use of androgen deprivation therapy in prostate cancer: indications and prevalence," *Asian J Androl*, vol. 14, no. 2, pp. 177–186, Mar. 2012, doi: 10.1038/AJA.2011.103.
 - [19] J. Savard, H. Ivers, M. H. Savard, and C. M. Morin, "Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study," *Cancer*, vol. 121, no. 10, pp. 1703–1711, May 2015, doi: 10.1002/CNCR.29244.
 - [20] E. Wibowo, R. J. Wassersug, J. W. Robinson, A. Matthew, D. McLeod, and L. M. Walker, "How Are Patients With Prostate Cancer Managing Androgen Deprivation Therapy Side Effects?," *Clin Genitourin Cancer*, vol. 17, no. 3, pp. e408–e419, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.CLGC.2018.12.006.
 - [21] P. Höfer, R. Lanzenberger, and S. Kasper, "Testosterone in the brain: Neuroimaging findings and the potential role for neuropsychopharmacology," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 23, no. 2, pp. 79–88, Feb. 2013, doi: 10.1016/J.EURONEURO.2012.04.013.
 - [22] K. ichi Matsuda, H. Sakamoto, and M. Kawata, "Androgen action in the brain and spinal cord for the regulation of male sexual behaviors," *Curr Opin Pharmacol*, vol. 8, no. 6, pp. 747–751, Dec. 2008, doi: 10.1016/J.COPH.2008.08.010.
 - [23] S. Sarkey, I. Azcoitia, L. M. Garcia-Segura, D. Garcia-Ovejero, and L. L. DonCarlos, "Classical androgen receptors in non-classical sites in the brain," *Horm Behav*, vol. 53, no. 5, pp. 753–764, May 2008, doi: 10.1016/J.YHBEH.2008.02.015.
 - [24] C. Leranth, O. Petnehazy, and N. J. MacLusky, "Gonadal hormones affect spine synaptic density in the CA1 hippocampal subfield of male rats," *J Neurosci*, vol. 23, no. 5, pp. 1588–1592, Mar. 2003, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-05-01588.2003.
 - [25] M. M. Cherrier, "Testosterone effects on cognition in health and disease," *Front Horm Res*, vol. 37, pp. 150–162, 2009, doi: 10.1159/000176051.
 - [26] A. M. Kenny, G. Fabregas, C. Song, B. Biskup, and S. Bellantonio, "Effects of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss," *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, vol. 59, no. 1, pp. 75–78, 2004, doi: 10.1093/GERONA/59.1.M75.
 - [27] C. F. Sharpley, D. R. H. Christie, and V. Bitsika, "Do hormone treatments for prostate cancer cause anxiety and depression?," *Int J Clin Oncol*, vol. 19, no. 3, pp. 523–530, Jun. 2014, doi: 10.1007/S10147-013-0569-Y.
 - [28] C. Nguyen, D. R. Lairson, M. D. Swartz, and X. L. Du, "Risks of Major Long-Term Side Effects Associated with Androgen-Deprivation Therapy in Men with Prostate Cancer," *Pharmacotherapy*, vol. 38, no. 10, pp. 999–1009, Oct. 2018, doi: 10.1002/PHAR.2168.

- [29] E. D. Crawford *et al.*, "The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, metabolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy," *Urol Oncol*, vol. 35, no. 5, pp. 183–191, May 2017, doi: 10.1016/J.UROLONC.2017.01.025.
- [30] R. J. Kumar, A. Bargawi, and E. D. Crawford, "Preventing and treating the complications of hormone therapy," *Curr Urol Rep*, vol. 6, no. 3, pp. 217–223, Jun. 2005, doi: 10.1007/S11934-005-0010-9.
- [31] J. Kluger, A. Roy, and H. H. Chao, "Androgen Deprivation Therapy and Cognitive Function in Prostate Cancer," *Curr Oncol Rep*, vol. 22, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.1007/S11912-020-0884-1.
- [32] R. Jayadevappa, S. Chhatre, S. B. Malkowicz, R. B. Parikh, T. Guzzo, and A. J. Wein, "Association Between Androgen Deprivation Therapy Use and Diagnosis of Dementia in Men With Prostate Cancer," *JAMA Netw Open*, vol. 2, no. 7, Jul. 2019, doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.6562.
- [33] S. M. H. Alibhai *et al.*, "Effects of long-term androgen deprivation therapy on cognitive function over 36 months in men with prostate cancer," *Cancer*, vol. 123, no. 2, pp. 237–244, Jan. 2017, doi: 10.1002/CNCR.30320.
- [34] S. Lehrer, P. H. Rheinstein, and K. E. Rosenzweig, "No Relationship of Anti-Androgens to Alzheimer's Disease or Cognitive Disorder in the MedWatch Database," *J Alzheimers Dis Rep*, vol. 2, no. 1, pp. 123–127, Jun. 2018, doi: 10.3233/ADR-180052.
- [35] R. L. Siegel Mph *et al.*, "Cancer statistics, 2023," 2023, doi: 10.3322/caac.21763.
- [36] M. M. Center *et al.*, "International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates," *Eur Urol*, vol. 61, no. 6, pp. 1079–1092, Jun. 2012, doi: 10.1016/J.EURURO.2012.02.054.
- [37] J. D. Sammon *et al.*, "Prostate-Specific Antigen Screening After 2012 US Preventive Services Task Force Recommendations," *JAMA*, vol. 314, no. 19, pp. 2077–2079, Nov. 2015, doi: 10.1001/JAMA.2015.7273.
- [38] Y. Bhanji, W. B. Isaacs, J. Xu, and K. A. Cooney, "Prostate Cancer Predisposition," *Urologic Clinics of North America*, vol. 48, no. 3, pp. 283–296, Aug. 2021, doi: 10.1016/J.UCL.2021.03.001.
- [39] K. J. Pienta and P. S. Esper, "Risk factors for prostate cancer," *Ann Intern Med*, vol. 118, no. 10, pp. 793–803, 1993, doi: 10.7326/0003-4819-118-10-199305150-00007.
- [40] C. E. Desantis *et al.*, "Cancer Statistics for African Americans, 2016: Progress and Opportunities in Reducing Racial Disparities," *CA Cancer J Clin*, vol. 66, pp. 290–308, 2016, doi: 10.3322/caac.21340.
- [41] L. Barber *et al.*, "Family history of breast or prostate cancer and prostate cancer risk," *Clinical Cancer Research*, vol. 24, no. 23, pp. 5910–5917, Dec. 2018, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0370/73001/AM/FAMILY-HISTORY-OF-BREAST-OR-PROSTATE-CANCER-AND.
- [42] M. Kiciński, J. Vangronsveld, and T. S. Nawrot, "An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: A meta-analysis," *PLoS One*, vol. 6, no. 10, Nov. 2011, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0027130.
- [43] S. J. Barfeld, P. East, V. Zuber, and I. G. Mills, "Meta-Analysis of prostate cancer gene expression data identifies a novel discriminatory signature enriched for glycosylating enzymes," *BMC Med Genomics*, vol. 7, no. 1, Dec. 2014, doi: 10.1186/S12920-014-0074-9.

- [44] E. E. Calle and R. Kaaks, "Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms," *Nature Reviews Cancer* 2004 4:8, vol. 4, no. 8, pp. 579–591, 2004, doi: 10.1038/nrc1408.
- [45] B. Bhindi, G. Kulkarni, A. Finelli, S. A.-E. urology, and undefined 2014, "Obesity is associated with risk of progression for low-risk prostate cancers managed expectantly," *Elsevier*, Accessed: Oct. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283814005260>
- [46] Z. Gong, A. R. Kristal, J. M. Schenk, C. M. Tangen, P. J. Goodman, and I. M. Thompson, "Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial," *Wiley Online Library* Z Gong, AR Kristal, JM Schenk, CM Tangen, PJ Goodman, IM Thompson *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American*, 2009 • *Wiley Online Library*, vol. 115, no. 16, pp. 3661–3669, Aug. 2009, doi: 10.1002/cncr.24423.
- [47] J. Schenk, C. Till, C. Tangen, ... P. G.-, biomarkers & prevention, and undefined 2014, "Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of prostate cancer: results from the Prostate Cancer Prevention Trial," *AACR* JM Schenk, CA Till, CM Tangen, PJ Goodman, X Song, KC Torkko, AR Kristal, U Peters *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2014 • *AACR*, Accessed: Oct. 02, 2023. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cebpa/article-abstract/23/8/1484/14176>
- [48] H. C., "Studies on prostatic cancer. II. The effect of castration on clinical patients with carcinoma of the prostate," *Arch. Surg.*, vol. 43, pp. 209-, 1941, Accessed: Oct. 02, 2023. [Online]. Available: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573387449303053568>
- [49] E. Darcey, T. B.-C. T. Reviews, and undefined 2018, "Tobacco smoking and survival after a prostate cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis," *Elsevier*, Accessed: Oct. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737218301142>
- [50] K. Sfanos, S. Yegnasubramanian, ... W. N.-N. R., and undefined 2018, "The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development," *nature.com* KS Sfanos, S Yegnasubramanian, WG Nelson, AM De Marzo *Nature Reviews Urology*, 2018 • *nature.com*, Accessed: Oct. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.nature.com/articles/nrurol.2017.167>
- [51] K. S. Sfanos and A. M. de Marzo, "Prostate cancer and inflammation: The evidence," *Histopathology*, vol. 60, no. 1, pp. 199–215, Jan. 2012, doi: 10.1111/J.1365-2559.2011.04033.X.
- [52] R. Roberts, E. Bergstralh, S. Bass, M. L.- Epidemiology, and undefined 2004, "Prostatitis as a risk factor for prostate cancer," *JSTOR* RO Roberts, EJ Bergstralh, SE Bass, MM Lieber, SJ Jacobsen *Epidemiology*, 2004 • *JSTOR*, Accessed: Oct. 02, 2023. [Online]. Available: <https://www.jstor.org/stable/20485845>
- [53] I. Cheng *et al.*, "Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: The California men's health study," *PLoS One*, vol. 5, no. 1, Jan. 2010, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0008736.
- [54] S. Sutcliffe, E. Giovannucci, A. D. M.-... B. & Prevention, and undefined 2006, "Gonorrhea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer," *AACR* S Sutcliffe, E Giovannucci, AM De Marzo, MF Leitzmann, WC Willett, EA Platz *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2006 • *AACR*, Accessed: Oct. 02, 2023. [Online]. Available: <https://aacrjournals.org/cebpa/article-abstract/15/11/2160/275046>

- [55] R. Toivanen, M. S.- Development, and undefined 2017, "Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification," *journals.biologists.comR Toivanen, MM ShenDevelopment, 2017•journals.biologists.com, 2017, doi: 10.1242/dev.148270.*
- [56] S. H. Lee and M. M. Shen, "Cell types of origin for prostate cancer," *Curr Opin Cell Biol*, vol. 37, pp. 35–41, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.CEB.2015.10.002.
- [57] R. A. Castillejos-Molina and F. B. Gabilondo-Navarro, "Prostate cancer," *Salud Publica Mex*, vol. 58, no. 2, pp. 279–284, 2016, doi: 10.21149/SPM.V58I2.7797.
- [58] K. Inamura, "Prostatic cancers: understanding their molecular pathology and the 2016 WHO classification," *Oncotarget*, vol. 9, no. 18, pp. 14723–14737, 2018, Accessed: Oct. 02, 2023. [Online]. Available: www.impactjournals.com/oncotarget/
- [59] R. Montironi *et al.*, "Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping," *Expert Rev Anticancer Ther*, vol. 16, no. 4, pp. 433–440, Apr. 2016, doi: 10.1586/14737140.2016.1160780.
- [60] J. I. Epstein, M. B. Amin, V. E. Reuter, and P. A. Humphrey, "Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma," *Am J Surg Pathol*, vol. 41, no. 4, pp. e1–e7, 2017, doi: 10.1097/PAS.0000000000000820.
- [61] R. B.-T. J. of Urology and undefined 1940, "Carcinoma of the prostate. A comparative study of modes of treatment," *auajournals.orgRW BarnesThe Journal of Urology, 1940•auajournals.org*, Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.auajournals.org/doi/pdf/10.1016/S0022-5347%2817%2971255-4>
- [62] S. M. Collin *et al.*, "Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study," *Eur J Cancer*, vol. 45, no. 18, pp. 3254–3261, Dec. 2009, doi: 10.1016/J.EJCA.2009.05.021.
- [63] J. Ferlay, D. Parkin, E. S.-F.-E. journal of cancer, and undefined 2010, "Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008," *Elsevier*, Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804909009265>
- [64] W. Cooner, B. Mosley, C. R. Jr, ... J. B.-T. J. of, and undefined 1990, "Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen," *Elsevier*, Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534717402114>
- [65] C. Gosselaar, M. J. Roobol, S. Roemeling, T. H. Van Der Kwast, and F. H. Schröder, "Screening for prostate cancer at low PSA range: the impact of digital rectal examination on tumor incidence and tumor characteristics," *Prostate*, vol. 67, no. 2, pp. 154–161, Feb. 2007, doi: 10.1002/PROS.20501.
- [66] W. J. Catalona *et al.*, "Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men," *J Urol*, vol. 197, no. 2S, pp. S200–S207, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.JURO.2016.10.073.
- [67] M. David, S. L.-S. [Internet], and undefined 2022, "Prostate specific antigen," *ncbi.nlm.nih.gov*, Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/>

- [68] T. A. Stamey, N. Yang, A. R. Hay, J. E. McNeal, F. S. Freiha, and E. Redwine, "Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate," *New England Journal of Medicine*, vol. 317, no. 15, pp. 909–916, Oct. 1987, doi: 10.1056/NEJM198710083171501.
- [69] W. J. Catalona *et al.*, "Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial," *JAMA*, vol. 279, no. 19, pp. 1542–1547, May 1998, doi: 10.1001/JAMA.279.19.1542.
- [70] W. J. Catalona *et al.*, "Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer," *N Engl J Med*, vol. 324, no. 17, pp. 1156–1161, Apr. 1991, doi: 10.1056/NEJM199104253241702.
- [71] E. L. Paquette, L. Sun, L. R. Paquette, R. Connelly, D. G. Mcleod, and J. W. Moul, "Improved prostate cancer-specific survival and other disease parameters: Impact of prostate-specific antigen testing," *Urology*, vol. 60, no. 5, pp. 756–759, Nov. 2002, doi: 10.1016/S0090-4295(02)01960-X.
- [72] L. X. Clegg, F. P. Li, B. F. Hankey, K. Chu, and B. K. Edwards, "Cancer survival among US whites and minorities: a SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Program population-based study," *Arch Intern Med*, vol. 162, no. 17, pp. 1985–1993, Sep. 2002, doi: 10.1001/ARCHINTE.162.17.1985.
- [73] E. El-Gabry, E. Halpern, ... S. S.-O. (Williston P., and undefined 2001, "Imaging prostate cancer: current and future applications.," *europemc.org* EA El-Gabry, EJ Halpern, SE Strup, LG Gomella *Oncology (Williston Park, NY)*, 2001 • *europemc.org*, Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: <https://europemc.org/article/med/11301831>
- [74] J. D.-A. journal of urology and undefined 2019, "Diagnosis of prostate cancer," *Elsevier*, Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214388219300128>
- [75] C. M. A. Hoeks *et al.*, "Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers," *Eur Urol*, vol. 62, no. 5, pp. 902–909, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.EURURO.2012.01.047.
- [76] L. Liu, Z. Tian, Z. Zhang, B. F.-A. radiology, and undefined 2016, "Computer-aided detection of prostate cancer with MRI: technology and applications," *Elsevier*, Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1076633216300095>
- [77] M. Brizmohun Appayya *et al.*, "National implementation of multi-parametric magnetic resonance imaging for prostate cancer detection – recommendations from a UK consensus meeting," *BJU Int*, vol. 122, no. 1, p. 13, Jul. 2018, doi: 10.1111/BJU.14361.
- [78] C. Kratochwil *et al.*, "Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of 213Bismuth-PSMA-617," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 45, no. 1, pp. 31–37, Jan. 2018, doi: 10.1007/S00259-017-3817-Y.
- [79] R. Li *et al.*, "The use of PET/CT in prostate cancer," *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 21, no. 1, pp. 4–21, Apr. 2018, doi: 10.1038/S41391-017-0007-8.
- [80] D. Kuppermann, J. Calais, and L. S. Marks, "Imaging Prostate Cancer: Clinical Utility of Prostate-Specific Membrane Antigen," *J Urol*, vol. 207, no. 4, pp. 769–778, Apr. 2022, doi: 10.1097/JU.0000000000002457.
- [81] M. J. Roberts *et al.*, "Prostate Cancer Detection," *Endotext*, Jun. 2018, Accessed: Oct. 04, 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279042/>

- [82] C. Bach, S. Pisipati, D. Daneshwar, ... M. W.-N. R., and undefined 2014, "The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer," *nature.com* C Bach, S Pisipati, D Daneshwar, M Wright, E Rowe, D Gillatt, R Persad, A Koupparis *Nature Reviews Urology*, 2014 • *nature.com*, vol. 11, pp. 342–351, 2014, doi: 10.1038/nrrol.2014.100.
- [83] L. Klotz and M. Emberton, "Management of low risk prostate cancer—active surveillance and focal therapy," *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014 11:6, vol. 11, no. 6, pp. 324–334, May 2014, doi: 10.1038/nrclinonc.2014.73.
- [84] J. Romero-Otero *et al.*, "Active Surveillance for Prostate Cancer," *Int J Urol*, vol. 23, no. 3, p. 211, Mar. 2016, doi: 10.1111/IJU.13016.
- [85] S. Eggener *et al.*, "A 17-gene Panel for Prediction of Adverse Prostate Cancer Pathologic Features: Prospective Clinical Validation and Utility," *Urology*, vol. 126, pp. 76–82, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.UROLOGY.2018.11.050.
- [86] G. Olleik *et al.*, "Evaluation of New Tests and Interventions for Prostate Cancer Management: A Systematic Review," *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 16, no. 11, pp. 1340–1351, Nov. 2018, doi: 10.6004/JNCCN.2018.7055.
- [87] G. Draisma *et al.*, "Lead times and overdetected due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer," *J Natl Cancer Inst*, vol. 95, no. 12, pp. 868–878, Jun. 2003, doi: 10.1093/JNCI/95.12.868.
- [88] M. R. Cooperberg *et al.*, "Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer," *J Clin Oncol*, vol. 29, no. 2, pp. 228–234, Jan. 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.31.4252.
- [89] M. A. Aghazadeh *et al.*, "National Comprehensive Cancer Network® Favorable Intermediate Risk Prostate Cancer-Is Active Surveillance Appropriate?," *J Urol*, vol. 199, no. 5, pp. 1196–1201, May 2018, doi: 10.1016/J.JURO.2017.12.049.
- [90] D. J. Gearman, A. Morlacco, J. C. Cheville, L. J. Rangel, and R. J. Karnes, "Comparison of Pathological and Oncologic Outcomes of Favorable Risk Gleason Score 3 + 4 and Low Risk Gleason Score 6 Prostate Cancer: Considerations for Active Surveillance," *J Urol*, vol. 199, no. 5, pp. 1188–1195, May 2018, doi: 10.1016/J.JURO.2017.11.116.
- [91] M. A. Dall'Era *et al.*, "Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of the literature," *Eur Urol*, vol. 62, no. 6, pp. 976–983, Dec. 2012, doi: 10.1016/J.EURURO.2012.05.072.
- [92] C. Jeldres *et al.*, "Validation of the contemporary epstein criteria for insignificant prostate cancer in European men," *Eur Urol*, vol. 54, no. 6, pp. 1306–1313, Dec. 2008, doi: 10.1016/J.EURURO.2007.11.057.
- [93] A. Bill-Axelson *et al.*, "Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial," *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 100, no. 16, p. 1144, Aug. 2008, doi: 10.1093/JNCI/DJN255.
- [94] R. C. N. Van Den Bergh and G. Giannarini, "Prostate cancer: surgery versus observation for localized prostate cancer," *Nat Rev Urol*, vol. 11, no. 6, pp. 312–313, 2014, doi: 10.1038/NRUROL.2014.109.
- [95] S. D. Herrell and J. A. Smith, "Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: what is the learning curve?," *Urology*, vol. 66, no. 5 Suppl, pp. 105–107, Nov. 2005, doi: 10.1016/J.UROLOGY.2005.06.084.

- [96] J. G. Zarzour, S. Galgano, J. McConathy, J. V Thomas, and S. Rais-Bahrami, "Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update," *World J Radiol*, vol. 9, no. 10, p. 389, Oct. 2017, doi: 10.4329/WJR.V9.I10.389.
- [97] S. R. Leyh-Bannurah *et al.*, "North American Population-Based Validation of the National Comprehensive Cancer Network Practice Guideline Recommendation of Pelvic Lymphadenectomy in Contemporary Prostate Cancer," *Prostate*, vol. 77, no. 5, pp. 542–548, Apr. 2017, doi: 10.1002/PROS.23292.
- [98] H. Y. Pan *et al.*, "Comparative Toxicities and Cost of Intensity-Modulated Radiotherapy, Proton Radiation, and Stereotactic Body Radiotherapy Among Younger Men With Prostate Cancer," *J Clin Oncol*, vol. 36, no. 18, pp. 1823–1830, Jun. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.75.5371.
- [99] P. B. Romesser *et al.*, "PSA Bounce After Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy Is an Independent Predictor of PSA Recurrence, Metastasis, and Survival in Prostate Adenocarcinoma Patients," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 100, no. 1, p. 59, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.IJROBP.2017.09.003.
- [100] G. Kauffmann and S. L. Liauw, "The use of Hormonal Therapy to Augment Radiation Therapy in Prostate Cancer: An Update," *Curr Urol Rep*, vol. 18, no. 7, Jul. 2017, doi: 10.1007/S11934-017-0698-3.
- [101] A. L. Potosky *et al.*, "Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study," *J Natl Cancer Inst*, vol. 96, no. 18, pp. 1358–1367, Sep. 2004, doi: 10.1093/JNCI/DJH259.
- [102] Y. Wang, N. J. Nasser, J. Borg, and E. P. Saibishkumar, "Evaluation of the dosimetric impact of loss and displacement of seeds in prostate low-dose-rate brachytherapy," *J Contemp Brachytherapy*, vol. 7, no. 3, p. 203, 2015, doi: 10.5114/JCB.2015.52127.
- [103] G. S. Merrick, W. M. Butler, K. E. Wallner, R. W. Galbreath, and E. Adamovich, "Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer," *Urology*, vol. 64, no. 4, pp. 754–759, Oct. 2004, doi: 10.1016/J.UROLOGY.2004.04.054.
- [104] M. G. Sanda *et al.*, "Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors," *N Engl J Med*, vol. 358, no. 12, pp. 1250–1261, Mar. 2008, doi: 10.1056/NEJMOA074311.
- [105] T. N. Eade *et al.*, "A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or (125)I permanent implant," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 71, no. 2, pp. 338–345, Jun. 2008, doi: 10.1016/J.IJROBP.2007.10.019.
- [106] A. L. Potosky *et al.*, "Effectiveness of primary androgen-deprivation therapy for clinically localized prostate cancer," *J Clin Oncol*, vol. 32, no. 13, pp. 1324–1330, May 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.52.5782.
- [107] G. L. Lu-Yao *et al.*, "Fifteen-year survival outcomes following primary androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer," *JAMA Intern Med*, vol. 174, no. 9, pp. 1460–1467, Sep. 2014, doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2014.3028.
- [108] L. Klotz *et al.*, "Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT," *J Clin Oncol*, vol. 33, no. 10, pp. 1151–1156, Apr. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.58.2973.

- [109] O. Sartor and J. Silberstein, "Primary ADT monotherapy not suitable for localized disease," *Nature Reviews Urology* 2014 11:6, vol. 11, no. 6, pp. 309–310, May 2014, doi: 10.1038/nrurol.2014.119.
- [110] M. Bolla *et al.*, "Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer," *N Engl J Med*, vol. 360, no. 24, pp. 2516–2527, Jun. 2009, doi: 10.1056/NEJMOA0810095.
- [111] Z. S. Zumsteg *et al.*, "A New Risk Classification System for Therapeutic Decision Making with Intermediate-risk Prostate Cancer Patients Undergoing Dose-escalated External-beam Radiation Therapy," *Eur Urol*, vol. 64, no. 6, pp. 895–902, Dec. 2013, doi: 10.1016/J.EURURO.2013.03.033.
- [112] L. Incrocci *et al.*, "Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 17, no. 8, pp. 1061–1069, Aug. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30070-5.
- [113] A. V. D'Amico, M. H. Chen, A. A. Renshaw, M. Loffredo, and P. W. Kantoff, "Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial," *JAMA*, vol. 299, no. 3, pp. 289–295, Jan. 2008, doi: 10.1001/JAMA.299.3.289.
- [114] J. W. Denham *et al.*, "Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial," *Lancet Oncol*, vol. 12, no. 5, pp. 451–459, May 2011, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70063-8.
- [115] C. U. Jones *et al.*, "Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer," *N Engl J Med*, vol. 365, no. 2, pp. 107–118, Jul. 2011, doi: 10.1056/NEJMOA1012348.
- [116] M. Bolla *et al.*, "External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study," *Lancet Oncol*, vol. 11, no. 11, pp. 1066–1073, Nov. 2010, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0.
- [117] W. C. Jackson *et al.*, "Addition of Androgen-Deprivation Therapy or Brachytherapy Boost to External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis of Randomized Trials," *J Clin Oncol*, vol. 38, no. 26, pp. 3024–3031, Sep. 2020, doi: 10.1200/JCO.19.03217.
- [118] A. U. Kishan *et al.*, "Association of Gleason Grade With Androgen Deprivation Therapy Duration and Survival Outcomes: A Systematic Review and Patient-Level Meta-analysis," *JAMA Oncol*, vol. 5, no. 1, pp. 91–95, Jan. 2019, doi: 10.1001/JAMAONCOL.2018.3732.
- [119] M. EM, M. J, S. M, W. G, C. ED, and T. D, "Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer," *N Engl J Med*, vol. 341, no. 24, pp. 246–247, Jul. 1999, doi: 10.1056/NEJM199912093412401.
- [120] J. Trachtenberg *et al.*, "A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer," *J Urol*, vol. 167, no. 4, pp. 1670–1674, 2002, doi: 10.1097/00005392-200204000-00021.
- [121] D. A. Loblaw *et al.*, "Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline," *J Clin Oncol*, vol. 25, no. 12, pp. 1596–1605, Apr. 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.10.1949.

- [122] N. D. James *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," *The Lancet*, vol. 387, no. 10024, pp. 1163–1177, Mar. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.
- [123] C. J. Sweeney *et al.*, "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 373, no. 8, pp. 737–746, Aug. 2015, doi: 10.1056/NEJMOA1503747/SUPPL_FILE/NEJMOA1503747_DISCLOSURES.PDF.
- [124] G. Gravis *et al.*, "Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 14, no. 2, pp. 149–158, Feb. 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0.
- [125] M. Tucci *et al.*, "Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis," *Eur Urol*, vol. 69, no. 4, pp. 563–573, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.EURURO.2015.09.013.
- [126] K. Fizazi *et al.*, "Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design," *Lancet*, vol. 399, no. 10336, pp. 1695–1707, Apr. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
- [127] M. Hussain *et al.*, "Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial," *J Clin Oncol*, vol. 41, no. 20, pp. 3595–3607, Jul. 2023, doi: 10.1200/JCO.23.00041.
- [128] H. I. Scher *et al.*, "Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group," *J Clin Oncol*, vol. 26, no. 7, pp. 1148–1159, Mar. 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
- [129] I. F. Tannock *et al.*, "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer," *N Engl J Med*, vol. 351, no. 15, pp. 1502–1512, Oct. 2004, doi: 10.1056/NEJMOA040720.
- [130] C. Parker *et al.*, "Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 3, pp. 213–223, Jul. 2013, doi: 10.1056/NEJMOA1213755/SUPPL_FILE/NEJMOA1213755_DISCLOSURES.PDF.
- [131] M. Smith *et al.*, "Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Oncol*, vol. 20, no. 3, pp. 408–419, Mar. 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X.
- [132] J. S. De Bono *et al.*, "Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial," *The Lancet*, vol. 376, no. 9747, pp. 1147–1154, Oct. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- [133] J. S. de Bono *et al.*, "Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer," *N Engl J Med*, vol. 364, no. 21, pp. 1995–2005, May 2011, doi: 10.1056/NEJMOA1014618.

- [134] H. I. Scher *et al.*, "Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy," *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 13, pp. 1187–1197, Sep. 2012, doi: 10.1056/NEJMOA1207506/SUPPL_FILE/NEJMOA1207506_DISCLOSURES.PDF.
- [135] N. D. Shore *et al.*, "Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study," *Lancet Oncol*, vol. 17, no. 2, pp. 153–163, Feb. 2016, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00518-5.
- [136] J. J. Shatzel, M. M. Daughety, S. R. Olson, T. M. Beer, and T. G. DeLoughery, "Management of Anticoagulation in Patients With Prostate Cancer Receiving Enzalutamide," *J Oncol Pract*, vol. 13, no. 11, pp. 720–727, Nov. 2017, doi: 10.1200/JOP.2017.022004.
- [137] M. Hussain *et al.*, "Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 378, no. 26, pp. 2465–2474, Jun. 2018, doi: 10.1056/NEJMOA1800536/SUPPL_FILE/NEJMOA1800536_DISCLOSURES.PDF.
- [138] F. Saad, C. N. Sternberg, P. F. A. Mulders, D. Niepel, and B. F. Tombal, "The role of bisphosphonates or denosumab in light of the availability of new therapies for prostate cancer," *Cancer Treat Rev*, vol. 68, pp. 25–37, Jul. 2018, doi: 10.1016/J.CTRV.2018.04.014.
- [139] D. E. Rathkopf *et al.*, "Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients with and without Prior Abiraterone Acetate and Prednisone," *Clin Cancer Res*, vol. 23, no. 14, p. 3544, Jul. 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2509.
- [140] M. R. Smith *et al.*, "Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer," *N Engl J Med*, vol. 386, no. 12, p. 1132, Mar. 2022, doi: 10.1056/NEJMOA2119115.
- [141] K. Fizazi *et al.*, "Re: Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer," *Journal of Urology*, vol. 202, no. 4, pp. 660–661, Oct. 2019, doi: 10.1056/NEJMOA1815671/SUPPL_FILE/NEJMOA1815671_DATA-SHARING.PDF.
- [142] P. Nuhn *et al.*, "Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology," *Eur Urol*, vol. 75, no. 1, pp. 88–99, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.EURURO.2018.03.028.
- [143] P. W. Kantoff *et al.*, "Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer," *N Engl J Med*, vol. 363, no. 5, pp. 411–422, Jul. 2010, doi: 10.1056/NEJMOA1001294.
- [144] C. S. Higano *et al.*, "Real-world outcomes of sipuleucel-T treatment in PROCEED, a prospective registry of men with metastatic castration-resistant prostate cancer," *Cancer*, vol. 125, no. 23, pp. 4172–4180, Dec. 2019, doi: 10.1002/CNCR.32445.
- [145] O. Sartor *et al.*, "Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer," *N Engl J Med*, vol. 385, no. 12, pp. 1091–1103, Sep. 2021, doi: 10.1056/NEJMOA2107322.
- [146] J. Savard, H. Ivers, J. Villa, A. Caplette-Gingras, and C. M. Morin, "Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study," *J Clin Oncol*, vol. 29, no. 26, pp. 3580–3586, Sep. 2011, doi: 10.1200/JCO.2010.33.2247.

- [147] J. Savard, S. Simard, S. Hervouet, H. Ivers, L. Lacombe, and Y. Fradet, "Insomnia in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer," *Psychooncology*, vol. 14, no. 2, pp. 147–156, Feb. 2005, doi: 10.1002/PON.830.
- [148] D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk, S. R. Berman, and D. J. Kupfer, "The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research," *Psychiatry Res*, vol. 28, no. 2, pp. 193–213, 1989, doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- [149] L. T. Westlye, T. Kaufmann, D. Alnæs, I. R. Hullstein, and A. Bjørnebekk, "Brain connectivity aberrations in anabolic-androgenic steroid users," *Neuroimage Clin*, vol. 13, pp. 62–69, 2016, doi: 10.1016/J.NICL.2016.11.014.
- [150] M. M. Cherrier *et al.*, "Characterization of verbal and spatial memory changes from moderate to supraphysiological increases in serum testosterone in healthy older men," *Psychoneuroendocrinology*, vol. 32, no. 1, pp. 72–79, Jan. 2007, doi: 10.1016/J.PSYNEUEN.2006.10.008.
- [151] M. F. Folstein, S. E. Folstein, and P. R. McHugh, "'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician," *J Psychiatr Res*, vol. 12, no. 3, pp. 189–198, 1975, doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [152] B. D. Gonzalez *et al.*, "Sleep disturbance in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: The role of hot flashes and nocturia," *Cancer*, vol. 124, no. 3, pp. 499–506, Feb. 2018, doi: 10.1002/CNCR.31024.
- [153] J. Savard, S. Hervouet, and H. Ivers, "Prostate cancer treatments and their side effects are associated with increased insomnia," *Psychooncology*, vol. 22, no. 6, pp. 1381–1388, Jun. 2013, doi: 10.1002/PON.3150.
- [154] A. Koskderelioglu, M. Gedizlioglu, Y. Ceylan, B. Gunlusoy, and N. Kahyaoglu, "Quality of sleep in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer," *Neurol Sci*, vol. 38, no. 8, pp. 1445–1451, Aug. 2017, doi: 10.1007/S10072-017-2989-3.
- [155] A. Saini *et al.*, "Psychological distress in men with prostate cancer receiving adjuvant androgen-deprivation therapy," *Urol Oncol*, vol. 31, no. 3, pp. 352–358, Apr. 2013, doi: 10.1016/J.UROLONC.2011.02.005.
- [156] B. D. Gonzalez *et al.*, "Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison," *J Clin Oncol*, vol. 33, no. 18, pp. 2021–2027, Jun. 2015, doi: 10.1200/JCO.2014.60.1963.
- [157] H. J. Green *et al.*, "Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial," *BJU Int*, vol. 90, no. 4, pp. 427–432, 2002, doi: 10.1046/J.1464-410X.2002.02917.X.
- [158] J. Morote *et al.*, "Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogues: A Prospective, Observational, Multicenter Study," *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 98, no. 3, pp. 590–594, Jul. 2017, doi: 10.1016/J.IJROBP.2017.02.219.
- [159] S. M. H. Alibhai *et al.*, "Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer," *J Clin Oncol*, vol. 28, no. 34, pp. 5030–5037, Dec. 2010, doi: 10.1200/JCO.2010.30.8742.
- [160] F. Joly *et al.*, "Impact of androgen deprivation therapy on physical and cognitive function, as well as quality of life of patients with nonmetastatic prostate cancer," *J Urol*, vol. 176, no. 6 Pt 1, pp. 2443–2447, Dec. 2006, doi: 10.1016/J.JURO.2006.07.151.
- [161] S. M. H. Alibhai *et al.*, "Association of Chemotherapy, Enzalutamide, Abiraterone, and Radium 223 With Cognitive Function in Older Men With Metastatic Castration-

- Resistant Prostate Cancer,” *JAMA Netw Open*, vol. 4, no. 7, Jul. 2021, doi: 10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.14694.
- [162] D. J. Khalaf *et al.*, “Health-related Quality of Life for Abiraterone Plus Prednisone Versus Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from a Phase II Randomized Trial,” *Eur Urol*, vol. 75, no. 6, pp. 940–947, Jun. 2019, doi: 10.1016/J.EURURO.2018.12.015.
- [163] N. D. Shore *et al.*, “Results of a Real-world Study of Enzalutamide and Abiraterone Acetate With Prednisone Tolerability (REAACT),” *Clin Genitourin Cancer*, vol. 17, no. 6, pp. 457–463.e6, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.CLGC.2019.07.017.
- [164] A. Thiery-Vuillemin *et al.*, “Impact of Abiraterone Acetate plus Prednisone or Enzalutamide on Patient-reported Outcomes in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final 12-mo Analysis from the Observational AQUARiUS Study,” *Eur Urol*, vol. 77, no. 3, pp. 380–387, Mar. 2020, doi: 10.1016/J.EURURO.2019.09.019.
- [165] C. Ryan, J. S. Wefel, and A. K. Morgans, “A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function,” *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 23, no. 2, pp. 207–219, Jun. 2020, doi: 10.1038/S41391-019-0195-5.
- [166] R. B. Moreira *et al.*, “Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 48, pp. 84572–84578, 2017, Accessed: Oct. 10, 2023. [Online]. Available: www.impactjournals.com/oncotarget/
- [167] J. E. Fardell, J. Vardy, and I. N. Johnston, “The short and long term effects of docetaxel chemotherapy on rodent object recognition and spatial reference memory,” *Life Sci*, vol. 93, no. 17, pp. 596–604, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.LFS.2013.05.006.
- [168] C. K. Callaghan and S. M. O’Mara, “Long-term cognitive dysfunction in the rat following docetaxel treatment is ameliorated by the phosphodiesterase-4 inhibitor, rolipram,” *Behavioural brain research*, vol. 290, pp. 84–89, Sep. 2015, doi: 10.1016/J.BBR.2015.04.044.
- [169] A. A.-A. & Dementia and undefined 2018, “2018 Alzheimer’s disease facts and figures,” *Elsevier*, Accessed: Nov. 12, 2023. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526018300414>
- [170] L. J. Dominguez *et al.*, “Nutrition, Physical Activity, and Other Lifestyle Factors in the Prevention of Cognitive Decline and Dementia,” *Nutrients*, vol. 13, no. 11, Nov. 2021, doi: 10.3390/NU13114080.
- [171] M. Boukovala, N. Spetsieris, and E. Efstathiou, “Systemic Treatment of Prostate Cancer in Elderly Patients: Current Role and Safety Considerations of Androgen-Targeting Strategies,” *Drugs Aging*, vol. 36, no. 8, pp. 701–717, Aug. 2019, doi: 10.1007/S40266-019-00677-6.

EK-1 AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Adı: Yeni nesil androjen blokeri kullanan metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda kognitif fonksiyon ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi
- b. Araştırmanın İçeriği: Abirateron, enzalutamide gibi yeni nesil androjen blokeri kullanan hastalarda geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış ölçeklerle kognitif fonksiyon ve uyku kalitesini değerlendiren bir anket çalışmasıdır.
- Yaklaşık 15 dakikalık bir sürede bir anket formu uygulanacak ve tarafımızca bilişsel fonksiyonlarınızın ve uyku kalitenizin değerlendirilmesi amacıyla kısa sorular sorularak 2 farklı test yapılacaktır. Test sırasında size sadece sorular sorularak cevap vermeniz istenecek ve ek herhangi bir işlem yapılmayacaktır. **Paylaşmış olduğunuz bilgiler sadece tez çalışmam için bilimsel amaçlı kullanılacak ve üçüncü kişiler ile kesinlikle paylaşılmayacaktır. Ayrıca testin sonucu ne olursa olsun tarafınıza uygulanan tedavi ve takibiniz değiştirilmeyecektir.**
- Bu çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Gönüllü onamı verildikten sonra araştırmacı tarafından size testler uygulanacaktır. Bu anketle elde edilecek bilgiler sadece bilimsel çalışmada kullanılacaktır.
- c. Araştırmanın Amacı: Bu çalışma Yeni nesil androjen blokeri kullanan metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda uyku kalitesi ve kognitif disfonksiyonun değerlendirilmesi amaçlı yapılmaktadır. Yapılış gerekçesi tüm dünyada bu konuyla alakalı benzer çalışmalar mevcuttur ancak ülkemizde konuyla ilgili yeterli çalışma literatürde izlenmemektedir. Amacımız yaşadığımız coğrafyadaki ikinci jenerasyon androjen blokeri kullanılan metastatik prostat kanserli hastalarda benzer bir değerlendirme yapmaktır.
- d. Araştırmanın Nedeni:
- () Bilimsel araştırma
- (X) Tez çalışması
- e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 9 ay ?
- f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: En az 36
- g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: Demografik test, Pittsburgh Uyku İndeksi (PUKİ) ve Mini Mental Durum Değerlendirme (MMSE) ölçekleri gönüllülere uygulanacaktır.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar: Araştırma gönüllü açısından herhangi bir risk barındırmamaktadır.

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Araştırma gönüllü açısından herhangi bir risk barındırmamaktadır.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar: Bu çalışma ile araştırmada adı geçen ilaçları kullanan gönüllülerin bu konuda araştırmada incelenecek olan parametreler ile kognitif fonksiyon ve uyku kalitesi arasındaki ilişki değerlendirilecektir.
4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Ertuğrul ÇETİN

Telefon: 05301191136

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Prof. Dr. Sema Sezgin Göksu tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddet me ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:
 - a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
 - b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
 - c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmediği ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:



EK-2 DEMOGRAFİK BİLGİLER

YENİ NESİL ANDROJEN BLOKERİ ALAN METASTATİK PROSTAT KANSERİ TANILI HASTALARDA DEMOGRAFİK BİLGİLER

Gönüllü No:

HASTA SEÇME KRİTERLERİ		
Çalışmaya Alınma Kriterleri		
<u>Çalışmaya alınan tüm hastalar bu kriterleri karşılamalıdır.</u>	EVET	HAYIR
18 YAŞ ÜZERİ	☐	☐
EVRE 4 HASTALIK	☐	☐
TEDAVİDE ANDROJEN RESEPTÖR BLOKERİ KULLANIMI	☐	☐
OKURYAZAR OLMA	☐	☐
Dışlama Kriterleri		
<u>Bu kriterlerden herhangi birine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.</u>	EVET	HAYIR
SVO ÖYKÜSÜ	☐	☐
BEYİN METASTAZI	☐	☐
ALZHEİMER, PARKİNSON GİBİ KOGNİTİF FONKSİYONU ETKİLEYECEK TANISI OLAN HASTALAR	☐	☐
UYKU BOZUKLUĞU TANISI ALMIŞ HASTALAR	☐	☐

DEMOGRAFİK VERİLER	
YAŞ	
EĞİTİM DURUMU	☐ İlkokul mezunu ☐ Ortaokul mezunu ☐ Lise mezunu ☐ Üniversite mezunu ☐ Yüksek Lisans
MEDENİ DURUM	☐ Evli ☐ Bekar

KLİNİK BİLGİLER	
TANI TARİHİ	
ALDIĞI KEMOTERAPİ GRUPLARI	☐ Docetaxel ☐ Bikloutamide ☐ Kabezitaksiel ☐ Goserelin, Leuprolide
RADYOTERAPİ ÖYKÜSÜ	☐ Var ☐ Yok
KULLANDIĞI YENİ NESİL ANDROJEN BLOKERİ	☐ Enzalutamide ☐ Abirateron Asetat
YENİ NESİL ANDROJEN BLOKERİ KULLANIM SÜRESİ	☐ 0-3 ay arası ☐ 3-6 ay arası ☐ 6-9 ay arası ☐ 9-12 ay arası ☐ 12 ay ve üzeri

ÖZGEÇMİŞ	
EK HASTALIK VARLIĞI	☐ ASTİM/KOAH ☐ DM ☐ HT ☐ KAH ☐ DİĞER (.....)
ANTİDEPRESAN KULLANIM ÖYKÜSÜ	☐ Var ☐ Yok

EK-3 MİNİ MENTAL DURUM TESTİ

Mini Mental Durum Testi

Mini-Mental State Examination (MMSE)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Oryantasyon (Her doğru cevap 1 puan, toplam 10 puan)			
	Puan	Puan	
Hangi yıl içindeyiz?	_____	_____	Hangi ülkede yaşıyoruz?
Hangi mevsimdeyiz?	_____	_____	Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?
Hangi aydayız?	_____	_____	Şu an bulunduğunuz semt neresidir?
Bugün ayın kaç?	_____	_____	Şu an bulunduğunuz bina neresidir?
Hangi gündeysiniz?	_____	_____	Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?
Oryantasyon Bölüm Toplamı (0-10): _____			

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)	Puan
• Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır). Her doğru isim 1 puan.	_____

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)	Puan
• 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65)	_____

Hatırlama (Toplam puan 3)	Puan
• Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	_____

Lisan (Toplam puan 9)	Puan
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan, toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	_____
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan	_____
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan: 3, süre: 30 sn. her bir doğru işlem: 1 puan	_____
d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	_____
e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	_____
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	_____

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) J Psychiatr Res. 12(3):189-98.



Toplam Puan (0-30): _____

EK-4 PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.

Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐	☐	☐	☐
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanınız	☐	☐	☐	☐
c	Tuvalete gittiniz	☐	☐	☐	☐
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐	☐	☐	☐
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐	☐	☐	☐
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐	☐	☐	☐
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐	☐	☐	☐
h	Ağrı duyduunuz	☐	☐	☐	☐
i	Diğer nedenler	☐	☐	☐	☐
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐	☐	☐	☐

- 6 Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.
☐ Çok iyi ☐ Oldukça iyi ☐ Oldukça kötü ☐ Çok kötü
- 7 Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?
☐ Hiç ☐ Haftada 1'den az ☐ Haftada 1 - 2 kez ☐ Haftada 3'ten çok
- 8 Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
☐ Hiç ☐ Haftada 1'den az ☐ Haftada 1 - 2 kez ☐ Haftada 3'ten çok
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
☐ Hiç problem oluşturmadı ☐ Bir dereceye kadar problem oluşturdu
☐ Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ☐ Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
☐ Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ☐ Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
☐ Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ☐ Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

	Haftada →	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'ten çok
a	Gürültülü horlama	☐	☐	☐	☐
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐	☐	☐	☐
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐	☐	☐	☐
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐	☐	☐	☐
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐	☐	☐	☐

Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213