



**TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ'NE 2009-2018 YILLARI ARASINDA  
BAŞVURAN PROSTAT KANSERLİ HASTALARIN TEDAVİ  
SEÇENEKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Ali BEYTUR**

**HALK SAĞLIĞI ANABİLİM DALI  
Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ali ÖZER**

**Doktora Tezi-2020**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TURGUT ÖZAL TIP MERKEZİ'NE 2009-2018 YILLARI ARASINDA  
BAŞVURAN PROSTAT KANSERLİ HASTALARIN TEDAVİ  
SEÇENEKLERİNİN İNCELENMESİ**

**Ali BEYTUR**

**Halk Sağlığı Anabilim Dalı  
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Ali ÖZER**

**MALATYA  
2020**

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Kanser Epidemiyolojisi.....	2
2.2. Prostat Morfolojisi .....	9
2.3. Prostat Kanseri Etiyolojisi .....	10
2.4. Prostat Kanseri Tanı.....	12
2.5. Prostat Kanseri Sınıflandırılması ve Evrelemesi .....	12
2.6. Prostat Kanseri Tedavi.....	14
2.6.1. Ertelemiş Tedavi (Aktif izlem / Bekle gör) .....	14
2.6.2. Radikal Prostatektomi.....	16
2.6.3. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu.....	17
2.6.4. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi.....	17
2.6.5. Sinir Koruyucu Cerrahi.....	17
2.6.6. Cerrahinin Akut ve Kronik Komplikasyonları .....	17
2.6.7. RP ile diğer tedavi modalitelerinin karşılaştırılması.....	18
2.7. Radyoterapi.....	18
2.8. Hormonal Tedavi .....	19
2.9. Yeni Ajanlar.....	20
2.10. Gelecek Tedaviler .....	21
3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1. Araştırma Tasarımı ve Verileri .....	22
3.2. Prostat Kanseri Tanısı .....	22
3.3. Veri Analizi ve Modelleme.....	22
4. BULGULAR.....	25
4.1. Hastaların Genel Karakteristikleri .....	25
4.2. RP Uygulamasına ilişkin Bulgular .....	26

4.3. RT Uygulamasına ilişkin Bulgular .....	30
4.3. Metastatik Hastalara RT Uygulamasına ilişkin Bulgular .....	34
4.4. BO Uygulamasına ilişkin Bulgular .....	37
4.5. BO+TUR-P Uygulamasına ilişkin Bulgular .....	40
4.6. Kemoterapi Uygulamasına ilişkin Bulgular .....	44
4.7. Abirateron Uygulamasına ilişkin Bulgular .....	49
4.8. Enzalutamid Uygulamasına ilişkin Bulgular .....	52
4.9. Bikalutamid Uygulamasına ilişkin Bulgular.....	54
5. TARTIŞMA .....	59
5.1. Hastalık Evresine Göre Tedavi Seçenekleri .....	59
5.1.1. Düşük Riskli PCa Hastaları .....	59
5.1.2. Orta Riskli PCa Hastaları.....	60
5.1.3. Yüksek Riskli Lokalize PCa Hastaları.....	61
5.1.4. Lokal İleri PCa Hastaları .....	61
5.1.5. RP Sonrası Tedavi Gerektiren Hastalar .....	62
5.1.6. Metastatik PCa Olan Hastalar .....	62
5.1.7. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (KDPK) Hastaları.....	63
5.2. Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) Tedavisi .....	65
5.3. İskelet Sistemini Koruyucu Tedaviler .....	65
5.4. PCa Tedavilerinde Maliyet Analizi .....	66
5.5. Polinom Regresyon Modelleri .....	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR .....	72
EKLER.....	94
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	94
EK-2. Polinom Regresyon Modeli için Oluşturulan R Kodu .....	95
EK-3. Özgeçmiş.....	97

## TEŞEKKÜR

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali ÖZER'E, Halk Sağlığının temel ilkelerini öğrendiğim İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Erkan PEHLİVAN, Sayın Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ ve Sayın Prof. Dr. Gülsen GÜNEŞ'E, tezimin gelişmesine katkılarıyla yön veren Tez İzleme Komitesi üyesi Sayın Prof. Dr. Cemil ÇOLAK'A sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

**Ali BEYTUR**

## ÖZET

### **Turgut Özal Tıp Merkezi'ne 2009-2018 Yılları Arasında Başvuran Prostat Kanserli Hastaların Tedavi Seçeneklerinin İncelenmesi**

**Amaç:** Prostat kanseri (PCa), son yıllarda görülme sıklığı artan ve yaşam süresini tehdit eden kanserlerin başında gelmektedir. Bu çalışmada erkeklerde sık görülen PCA'nın tedavi alternatiflerinin değerlendirilerek hasta açısından en uygun ve maliyet etkin, uygulanabilir seçenekleri ortaya koymak amacıyla İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'ne 2009-2018 yılları arasında başvuran prostat kanserli hastalarının tedavi seçeneklerinin incelendi.

**Materyal ve Metot:** İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'ne 2009-2018 yılları arasında başvuran prostat kanserli hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı aldıktan sonraki tedavileri ve takipleri hastane kayıtlarından araştırıldı. Veri analizinde Bonferroni düzeltilmeli Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. İncelenen yıllar ile tedavi seçeneklerine ilişkin sayılar arasındaki doğrusal olmayan ilişkilerin incelenmesinde polinom regresyon modeli kullanıldı. Her bir nitel ve nicel değişkenler için uygun grafikler yıllara göre çizildi. Bütün veri analizlerinde grafik çizimleri için Microsoft Excel 2019 ve karşılaştırmalarda ise R paket programı kullanıldı.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Belirtilen dönemde PCa tedavisi verilen 1.625 hasta incelendi. Hastaların yaş ortalaması 62.3 yıl (46-81) olarak hesaplandı. Bu hastalara ilk tedavi olarak aktif izlem, bekle gör, radikal prostatektomi, bilateral orşiektomi, radyoterapi, hormon tedavisi, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviler uygulandığı görüldü.

**Sonuç:** Yaşam süresinin önündeki en büyük engel olan kanserlerin tedavi seçenekleri ve maliyetleri son yıllarda artmıştır. PCa tedavisindeki alternatifler de geçmiş on yıla göre oldukça değişmiştir. Daha az invazif olan yeni medikal tedavilerin maliyet artışı getirmekle birlikte daha az yan etki ve daha uzun sağ kalım sağladığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, prostat, tedavi seçenekleri, yaşam süresi.

## ABSTRACT

### **Investigation of Treatment Options of Prostate Cancer Applying to Turgut Ozal Medical Center Between 2009-2018**

**Aim:** Prostate cancer (PCa) is one of the most life-threatening cancers with an increasing prevalence in the last world. Evaluating the treatment alternatives of PCa, they turned out to be the most appropriate and cost-effective and applicable before the patient to İnönü University Turgut Özal Medical Center 2009-2018

**Materials and Methods:** Patients with prostate cancer who applied to İnönü University Turgut Özal Medical Center 2009-2018 were retrospectively analyzed. The treatment and follow-up of the patients were investigated from the hospital records. Pearson's Chi-Square test with Bonferroni correction in data analysis. The polynomial regression model was also used to examine the nonlinear relationships between the studied years and the numbers of the treatment options. Appropriate graphs were drawn by years for each qualitative and quantitative variables. With Microsoft Excel 2019 for graphic drawings in all data analyzes and R software for comparisons. When  $p < 0.05$  is seen.

**Results:** 1.625 patients given PCa treatment in print were examined. The mean age of the patients was calculated as 62.3 years (46-81). Active follow-up, wait and see radical prostatectomy, bilateral orchiectomy, radiotherapy, hormone therapy, chemotherapy, and targeted therapies were applied to these patients as the first treatment.

**Conclusion:** The major obstacle to life expectancy, the biggest obstacle to cancer, has increased the scope of treatment, and with it. Alternatives in prostate cancer treatment have also changed over the past year. While examining the cost of newer medical treatments that are less invasive, fewer side effects and longer survival were seen in the environment.

**Keywords:** Cancer, prostate, treatment options, lifespan.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ADT</b>	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
<b>AR</b>	: Androjen Reseptörü
<b>AR-V7</b>	: Androjen Reseptör Varyantı
<b>ASR</b>	: Age-standardized rates
<b>BO</b>	: Bilateral orşiektomi
<b>BPH</b>	: Benign Prostat Hiperplazisi
<b>BRCA</b>	: Breast Cancer Susceptibility
<b>DETECTIVE</b>	: Deferred Treatment with Curative Intent for Localised PCa
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EBRT</b>	: Eksternal Beam Radyoterapi
<b>FSH</b>	: Follikül Stimüle Edici Hormon
<b>gLND</b>	: Genişletilmiş Lenf Nodu Diseksiyonu
<b>GLOBOCAN</b>	: Global Cancer Observatory
<b>HIFU</b>	: High Intensity Focused Ultrasonography
<b>IMRT</b>	: Intensity Modulated Radyoterapi
<b>ISUP</b>	: International Society of Urological Pathology
<b>KDPK</b>	: Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri
<b>LH</b>	: Lüteinleştirici Hormon
<b>LHRH</b>	: Lüteinleştirici Hormon Salgılatan Hormon
<b>MAB</b>	: Maksimal Androjen Blokajı
<b>MP</b>	: Metastatik Prostat Kanseri
<b>MRI</b>	: Manyetik Resonans Imaging
<b>PCa</b>	: Prostat Kanseri
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PIVOT</b>	: Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial
<b>PLND</b>	: Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
<b> ProtecT</b>	: The Prostate Testing for Cancer and Treatment
<b>PSA</b>	: Prostat Spesifik Antijen
<b>PSMA</b>	: Prostat Spesifik Membran Antijeni
<b>QALY</b>	: Quality Adjusted Life Year



<b>RANK</b>	: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B
<b>REDUCE</b>	: Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events
<b>R<sup>2</sup></b>	: Açıklayıcılık Katsayısı
<b>RP</b>	: Radikal Prostatektomi
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SPCG</b>	: Scandinavian Prostate Cancer Group
<b>TNM</b>	: Tümör Nod Metastaz
<b>TRUS</b>	: Transrektal Ultrasonografi
<b>TUR-P</b>	: Transüretral Prostat Rezeksiyonu
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil No</b>	<b>Sayfa No</b>
Şekil 2.1. Yetmiş yaş altında kanser nedenli ölümlerin ülkelere göre sıralaması .....	2
Şekil 2.2. Dünya genelindeki 185 ülkede kanserin erkeklerde (A) ve kadınlarda (B) görülme sıklığı ve ölüm oranları .....	3
Şekil 2.3. PCa GLOBOCAN 2018 yılı insidans ve ölüm oranları .....	4
Şekil 2.4. PCa'nın ülkelere göre dağılımı.....	6
Şekil 2.5. Türkiye erkek popülasyonunda 2018 yılı kanser insidansları .....	7
Şekil 2.6. Türkiye erkek popülasyonunda 2018 yılı kanser mortalitesi .....	7
Şekil 2.7. Türkiye'de en sık görülen ilk on kanser türü insidansının uluslararası karşılaştırması (Yüz binde, dünya standart nüfusu) .....	9
Şekil 4.1. Yıllara göre PCa hasta sayıları .....	25
Şekil 4.2. Yıllara göre RP sayıları .....	26
Şekil 4.3. Yıllara göre RP uygulanma sayıları ve eğri grafiği.....	29
Şekil 4.4. RP hastalarının ortalama yaşları.....	30
Şekil 4.5. Yıllara göre prostata yapılan RT sayıları .....	31
Şekil 4.6. Yıllara göre RT uygulanma sayıları ve eğri grafiği .....	33
Şekil 4.7. Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları .....	34
Şekil 4.8. Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları ve eğri grafiği.....	36
Şekil 4.9. Yıllara göre BO uygulanma sayıları.....	37
Şekil 4.10. Yıllara göre BO uygulanma sayıları ve eğri grafiği .....	39
Şekil 4.11. Yıllara göre BO yapılan hastaların yaş ortalamaları .....	40
Şekil 4.12. Yıllara göre BO+TUR-P uygulanan hasta sayıları.....	41
Şekil 4.13. Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayıları ve eğri grafiği .....	43
Şekil 4.14. Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayıları.....	45
Şekil 4.15. Yıllara göre kabazitaksel uygulanma sayıları .....	45
Şekil 4.16. Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayıları ve ilgili eğri grafiği .....	47
Şekil 4.17. Kabazitaksel uygulanma sayıları ve polinom regresyon modeli eğri grafiği.....	49
Şekil 4.18. Yıllara göre abirateron kullanan hasta sayıları.....	50
Şekil 4.19. Abirateron uygulanma sayıları ve eğri grafiği .....	51
Şekil 4.20. Yıllara göre Enzalutamid Uygulanma Sayıları .....	52

<b>Şekil 4.21.</b> Yıllara göre enzalutamid uygulanma sayıları ve eğri grafiği .....	53
<b>Şekil 4.22.</b> Yıllara göre bikalutamid uygulanan hasta sayıları .....	54
<b>Şekil 4.23.</b> Bikalutamid uygulanma sayıları ve polinom regresyon modeli grafiği .....	57



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Yıllara göre erkeklerde en sık görülen on kanser türünün insidansı (Yüz binde, dünya standart nüfusu).....	8
<b>Tablo 2.2.</b> PCa TNM evrelendirilmesi.....	12
<b>Tablo 2.3.</b> D'amico risk sınıflaması.....	13
<b>Tablo 2.4.</b> ISUP derecelendirme sistemi.....	13
<b>Tablo 2.5.</b> Aktif izlem ve Bekle gör tedavilerinin karşılaştırılması.....	16
<b>Tablo 2.6.</b> Radikal prostatektomi yöntemleri arasındaki perioperatif komplikasyonlar.....	18
<b>Tablo 4.1.</b> Yıllara göre PCa hastalarının yaşlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	26
<b>Tablo 4.2.</b> RP uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	28
<b>Tablo 4.3.</b> Yıllara göre RP uygulanma sayılarına için polinom regresyon modeli eğrisine ilişkin varyans analizi tablosu.....	29
<b>Tablo 4.4.</b> Yıllara göre RT uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	32
<b>Tablo 4.5.</b> Yıllara göre RT uygulanma sayılarına için polinom regresyon modeli eğrisine ilişkin varyans analizi tablosu.....	33
<b>Tablo 4.6.</b> Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	35
<b>Tablo 4.7.</b> Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları için eğriye ilişkin varyans analizi tablosu.....	36
<b>Tablo 4.8.</b> Yıllara göre BO uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	38
<b>Tablo 4.9.</b> Yıllara göre BO uygulanma sayılarına için polinom regresyon eğrisine ilişkin varyans analizi.....	39
<b>Tablo 4.10.</b> Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	42
<b>Tablo 4.11.</b> Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayılarına için oluşturulan eğriye ilişkin varyans analizi tablosu.....	44
<b>Tablo 4.12.</b> Polinom regresyon katsayılarına ilişkin bilgiler.....	44
<b>Tablo 4.13.</b> Yıllara göre dozetaksel uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	46

<b>Tablo 4.14.</b> Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayılarına için polinom regreyon modeli eğrisine ilişkin varyans analizi tablosu .....	48
<b>Tablo 4.15.</b> Yıllara göre kabazitaksel uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	48
<b>Tablo 4.16.</b> Kabazitaksel uygulanma sayılarına için eğriye ilişkin varyans analizi tablosu .....	49
<b>Tablo 4.17.</b> Abirateron uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	50
<b>Tablo 4.18.</b> Abirateron uygulanma sayılarına için polinom regresyon eğrisine ilişkin varyans analizi .....	51
<b>Tablo 4.19.</b> Enzalutamid uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri.....	52
<b>Tablo 4.20.</b> Yıllara göre enzalutamid uygulanma sayılarına için polinom regresyon modeline ilişkin varyans analizi sonuçları .....	53
<b>Tablo 4.21.</b> Enzalutamid sayıları polinom regresyon modeli katsayılarına ilişkin bilgiler .....	54
<b>Tablo 4.22.</b> Bikalutamid uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri .....	56
<b>Tablo 4.23.</b> Yıllara göre bikalutamid uygulanma sayılarına için eğriye ilişkin varyans analizi tablosu .....	57
<b>Tablo 4.24.</b> Bikalutamid uygulaması için oluşturulan polinom regresyon modeli katsayılarına ilişkin bilgiler.....	58

## 1. GİRİŞ

Yaşadığımız çağda yaşam beklentisinin artması ile ileri yaşta artan sıklıkla görülen hastalıklar arasında olan kanserlerde de artış olması sonucunu doğurmuş ve kanserler yirmi birinci yüzyılda dünyanın her ülkesinde ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmuştur (1).

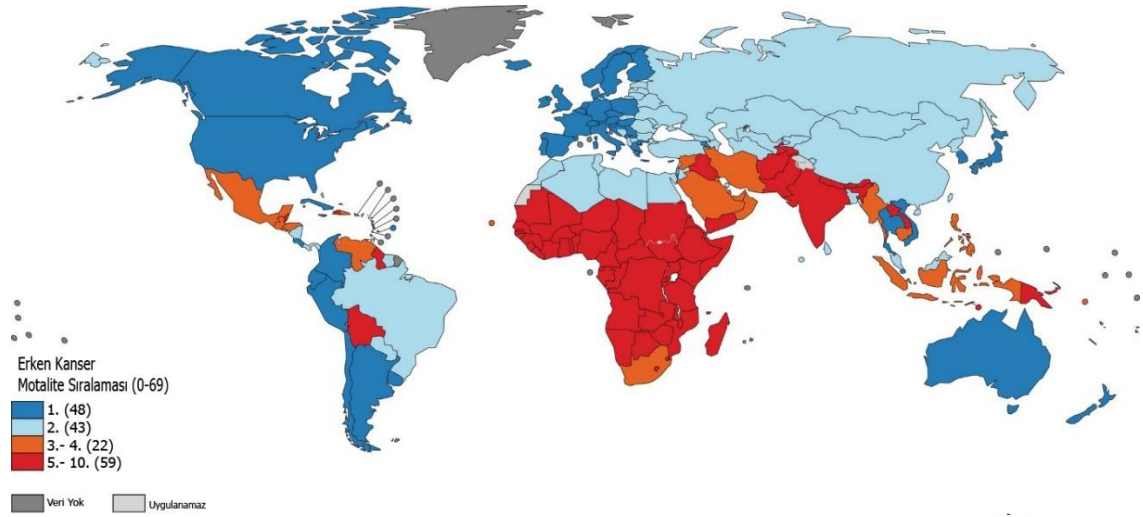
Kanser yükünün hızlı artışı, dünya çapında Halk Sağlığı ve sağlık sistemleri için bir kriz teşkil etmektedir. İlerleyen zamanlarda gelişmiş ülkelerde dahil olmak üzere birçok ülke için, tanı konacak çok sayıdaki kanser hastasının tümünün tedavisi ve bakımı (palyatif, destekleyici ve ölüm aşamasındaki) için yeterli ödenekleri temin etmenin önemli bir sorun olacağı öngörülmektedir (2). Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre tüm dünyada erkeklerde kanser insidansında sıklık açısından sıralamada akciğer kanseri %14.5 ile birinci sırada olup prostat kanseri (PCa) %13.5 pay ile akciğer kanserini yakından izlemektedir (3).

Bu çalışma ile Turgut Özal Tıp Merkezi'ne 2009-2018 yılları arasında başvuran prostat kanserli hastalarının tedavi seçeneklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu doğrultuda artan yaşam süresi ve gelişen sosyoekonomik şartlar neticesinde PCa'nın tedavi alternatiflerinin değerlendirilerek hasta açısından en uygun ve maliyet açısından da uygulanabilir seçeneklerini ortaya koymak ve son yıllarda görülme sıklığı artan ve tedavi seçenekleri çeşitlenen PCa'nın tedavi planlamasında yardımcı olunacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser Epidemiyolojisi

Kanserlerin, yaşam beklentisinin artmasının önündeki en önemli engel olarak yer alması beklenmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre kanser 172 ülkenin 91'inde 70 yaşından önce birinci veya ikinci ölüm nedenidir. Yirmi iki ülkede ise üçüncü veya dördüncü sırada yer almaktadır (1). Yetmiş yaş altında kanser nedenli ölümlerin ülkelere göre sıralamasının detayları Şekil 2.1'de sunulmuştur.

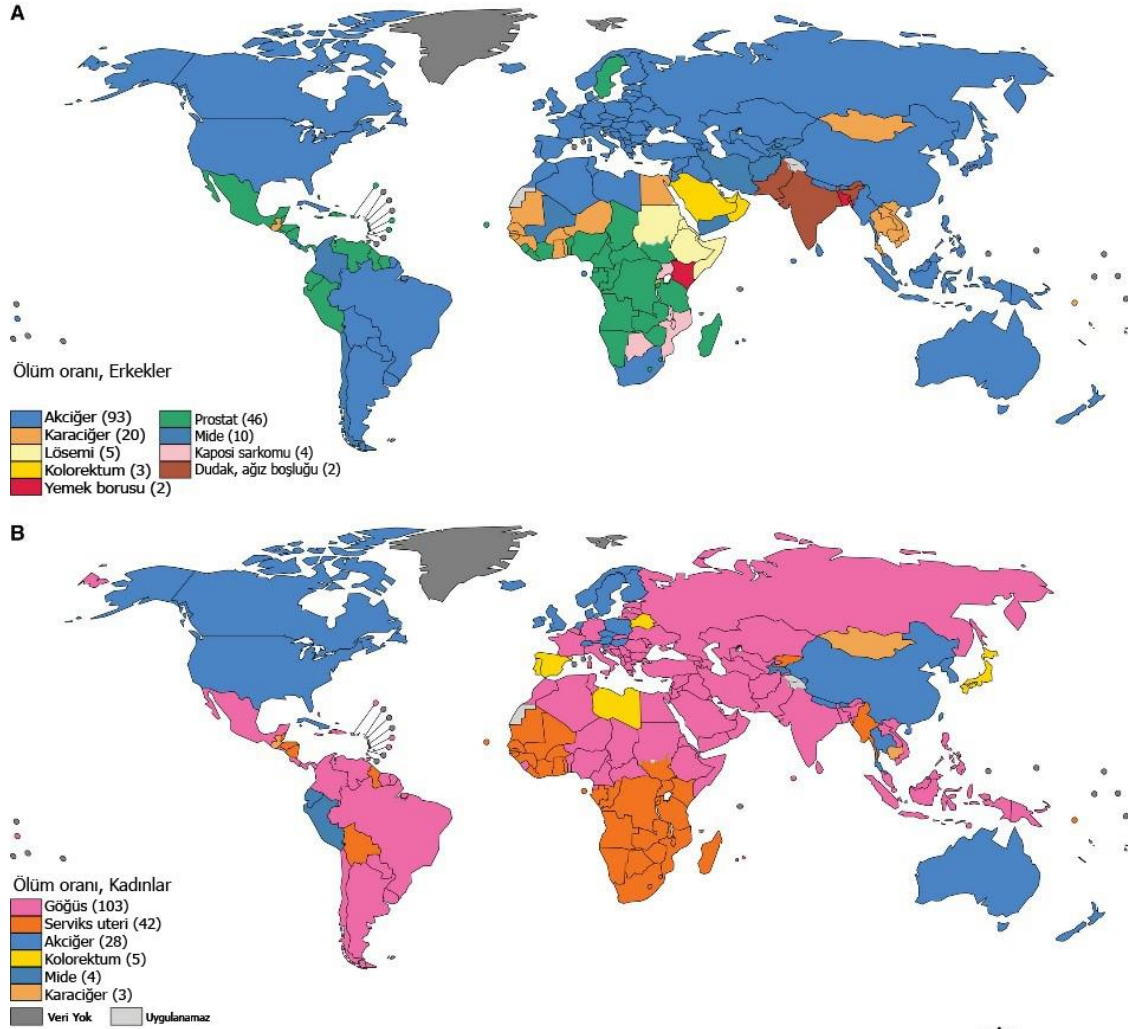


Şekil 2.1. Yetmiş yaş altında kanser nedenli ölümlerin ülkelere göre sıralaması

Son 10 yılda dünya çapında beklenen yaşam süresinin arttığı gözlenmektedir (4). Dünya yüzeyindeki erkek nüfusun ortalama yaşam süresi 64.4 iken 2016 yılında bu süre 69.8'e yükselmiştir (1). Kanser gibi bazı hastalıklar yaşla birlikte gelişme eğiliminde olduğu için bu durum küresel ölçüde sağlık açısından büyük zorluklar doğurmaktadır. Dünya genelindeki bütün kanserlerin insidans oranına bakıldığında; erkeklerde (yaşa göre standartlaştırılmış oran (age-standardized rates; ASR), yüz binde 218.6) kadınlara göre (ASR yüz binde 182.6) yaklaşık olarak %20 daha yüksektir.

Dünya ülkelerinin yarısından fazlasında (185 ülkenin 105'inde) özellikle Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avustralya/Yeni Zelanda ve diğer pek çok ülkedeki erkekler arasında en sık teşhis edilen kanserdir. Dünya genelinde kanserin erkeklerde (Şekil 2.2

A) ve kadınlarda (2.2 B) görülme sıklığı ve ölüm oranlarına ait detaylar Şekil 2.2'de gösterilmiştir (3).

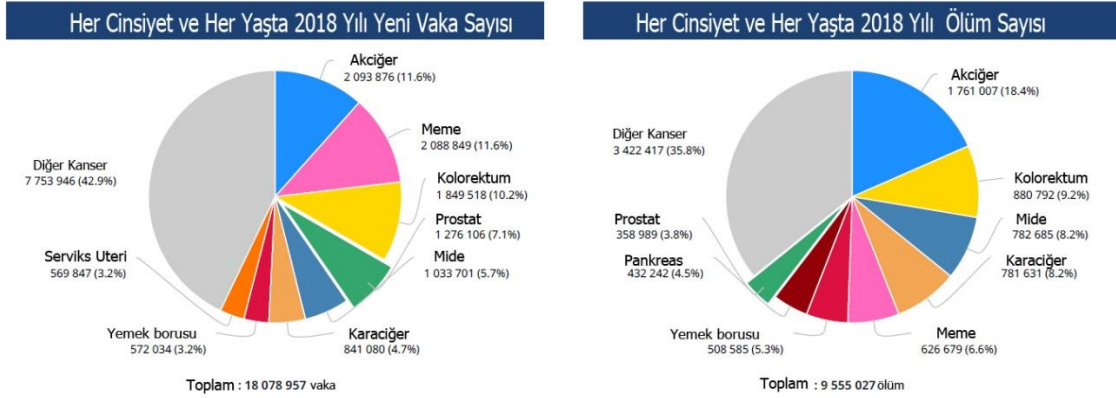


**Şekil 2.2.** Dünya genelindeki 185 ülkede kanserin erkeklerde (A) ve kadınlarda (B) görülme sıklığı ve ölüm oranları

Dünya çapında PCa insidansı ve ölüm oranı, artan yaşla yakından ilişkilidir ve tanı anında ortalama yaş 66 olarak bildirilmiştir. Yapılan otopsi çalışmaları sonucunda 30 yaşın altındaki erkeklerin %5'inin ve 79 yaşın üzerindeki erkeklerin %59'unun PCa olduğu bildirilmiştir (5). Elli yaşın altındaki 350 erkekte sadece 1'ine PCa teşhisi konulsa da (6), insidans oranı 50-59 yaşları arasında her 52 erkekte 1'e kadar çıkmaktadır. 65 yaş üstü erkeklerde insidans oranı yaklaşık %60'tır (7). Dünya çapında PCa yükünün, sadece nüfusun büyümesi ve yaşlanması nedeniyle 2040 yılına kadar neredeyse 2,3 milyon yeni vaka ve 740.000 ölüme ulaşması beklenmektedir (8).



PCa görülme oranı bölgelere ve popülasyonlara göre değişir (8). 2018 yılında, dünya çapında 1.276.106 yeni PCa vakası kaydedildi. Bu sayı erkeklerdeki tüm kanserlerin %7.1'ini temsil etmektedir. GLOBOCAN 2018 yılı insidans ve ölüm oranları Şekil 2.3'te sunulmuştur (3).



Şekil 2.3. PCa GLOBOCAN 2018 yılı insidans ve ölüm oranları

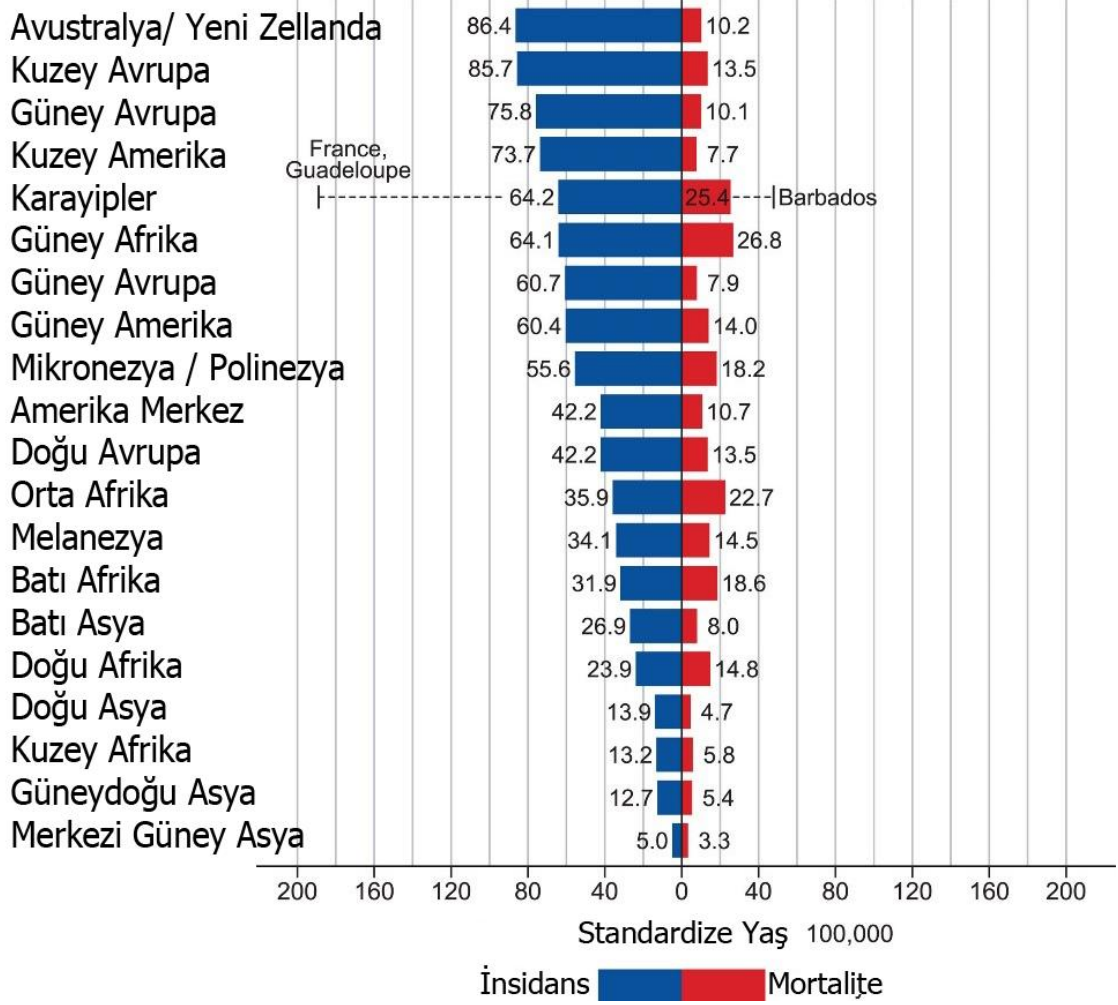
Afrika kökenli Amerikalı erkekler için, insidans oranları beyaz erkeklerle karşılaştırıldığında daha yüksektir. 100.000 erkekte 158.3 yeni vaka teşhis edilir ve ölüm oranları Beyaz erkeklerin yaklaşık iki katıdır. Genel olarak, Afrika kökenli erkekler, dünya çapında en yüksek PCa yükünü taşımaktadır ve hastalık, diğer ırksal gruplara kıyasla daha agresif görünmekte ve bu da daha yüksek ölüm oranlarına yol açmaktadır (9). Ayrıca Afrika kökenli erkeklerin diğer etnik gruplara kıyasla erken yaşlarda hastalığa yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (10). Afrika kökenli olmak, PCa için belirlenmiş üç risk faktöründen biridir. Yine PCa ölüm oranları da, Afrika kökenli kişilerin ağırlıklı olarak oluşturduğu Karayipler bölgesinde en yüksek olarak bildirilmiştir (11, 12). Bu büyük eşitsizlik sosyo-ekonomik şartlar ve biyolojik faktörlere bağlıdır (13). Söz konusu bu eşitsizlik için genetik yatkınlığın da rol oynayabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (14, 15). Afrika kökenli Amerikalıların daha düşük kalitede sağlık hizmeti aldıkları ve sonuç olarak, PSA taramasına girme olasılıklarının da daha düşük olduğu düşünülmektedir (16). Bu durumda PSA taramasının, PCa'dan ölümü önlemede etkili olduğu kabul edilmektedir. Tarama ile belirlenen kanserlerin tedavisinde maksimum fayda sağlayacak olan yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan erkek popülasyonları arasından seçilerek uygulanmalıdır (17). Örneğin son yıllarda PCa'nın iyi prognozlu formlarına sahip erkeklerin aşırı tespiti ve yüksek oranda işlem yapılmasının gereksiz bir tedavi olduğu ve önemli oranda zarar verdiği kabul edilmektedir (18). Bunun nedeni prostata özgü antijen olan PSA tabanlı taramanın PCa'dan düşük ölüm riski

taşıyan erkeklere gelişigüzel uygulanmasından kaynaklanmıştır (19). Afrika kökenli popülasyonlar PCa'dan ölüm riski yüksek olan gruplardır ve teorik olarak da PSA taramasından en fazla yarar görecektir. Bu açıdan bu yüksek risk grubuna yönelik önleyici yaklaşımlara odaklanmak akıllıca olacaktır (17). Afrika kökenli Karayip popülasyonları gibi PCa'dan yüksek ölüm riski ile karşı karşıya olan popülasyonlara ait erkeklerin 40 yaşında PSA temelli taramaya başlaması önerilir. Örneğin Jamaika'da Jamaika Üroloji Derneği, Jamaika Kanser Derneği ile ortaklaşa olarak PCa için, 40 yaşındaki erkeklere PSA tabanlı taramayı önermektedir (12). Karayip Üroloji Derneği'ne bağlı ürologların üçte ikisi Afrika kökenli Karayip erkeklerinde PSA tabanlı taramayı desteklemekte ve Karayiplere özgü kılavuzların hazırlanmasını önermektedir (20). PCa ile pozitif yönlü ilişkili olan diğer faktörler arasında ise diyet (doymuş hayvansal yağ ve kırmızı et tüketiminde artış, daha az miktarda meyve, sebze, vitamin ve kahve alımı), obezite ve fiziksel inaktivite, hiperglisemi, enfeksiyonlar ve iyonlaştırıcı radyasyon ve kimyasallara çevresel maruziyet yer almaktadır (21-23).

PCa etiyojisi ve nedensel risk faktörlerinin daha fazla anlaşılması, risk altındaki erkekleri tanımlamanın yollarını sağlayacak ve etkili tarama ve önleme yöntemlerinin geliştirilmesini destekleyecektir (24).

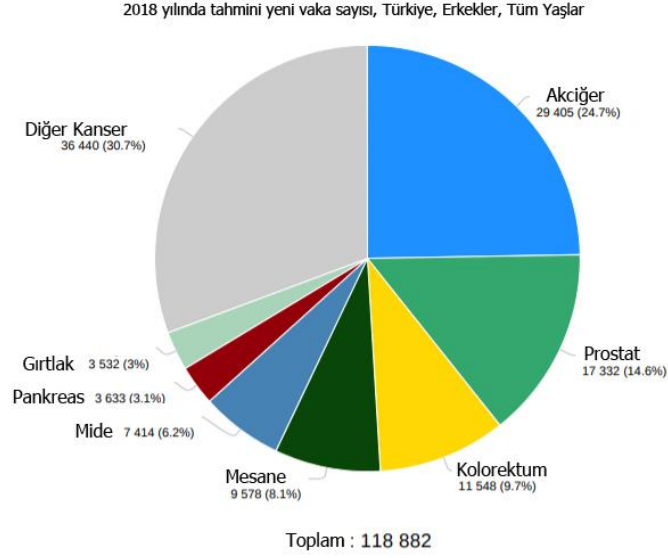
ABD ve Kanada'daki PCa insidans oranları, ABD Koruyucu Hizmetler Kuruluşunun 2008'de 75 yaş ve üzeri erkeklerde (25) ve 2012'de tüm erkeklerde PSA tabanlı PCa taramasına karşı önerilerini takiben, önemli ölçüde düşmüştür (26, 27). Küresel mortalite ile ilgili olarak, akciğer kanseri erkekler arasında 93 ülke ile kanserden meydana gelen ölümlerin önde gelen nedenidir ve bunu 46 ülke ile PCa ve 20 ülke ile karaciğer kanseri izlemektedir (3).

PCa için uluslararası ölüm oranları dünya çapında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. En yüksek insidans oranları Avustralya/Yeni Zelanda (86.4), Kuzey Avrupa (85.7), Batı Avrupa (75.8) ve Kuzey Amerika'da (73.7) bildirilmesine rağmen, ölüm oranları insidans oranlarını takip etmemekte ve en yüksek ölüm oranları Sahraaltı Afrika ve Karayipler özellikle de Barbados'da görülmektedir. GLOBOCAN 2018 yılı verilerine göre PCa'nın ülkelere göre dağılımı Şekil 2.4'te sunulmuştur (3).



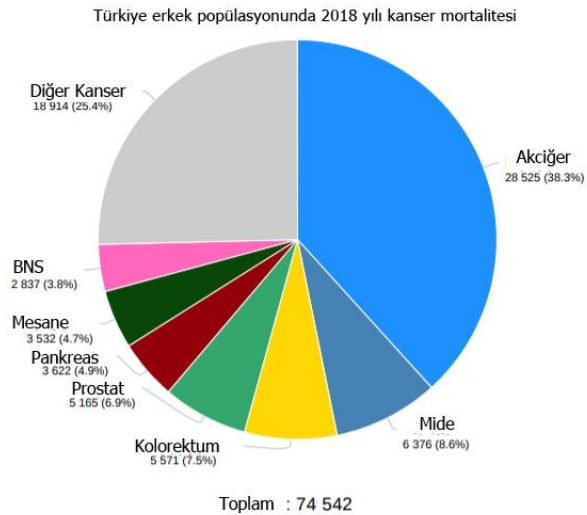
Şekil 2.4. PCa'nın ülkelere göre dağılımı

PCa nedenli ölüm oranlarının, tarama ve iyileştirilmiş tedavi nedeniyle daha erken tanı ile bağlantılı olarak Kuzey Amerika, Okyanusya, Kuzey ve Batı Avrupa, gelişmiş Asya ülkeleri (28, 29) de dâhil olmak üzere birçok ülkede düşmeye başladığı bildirilmektedir (30). Asya ülkeleri arasında PCa standardize edilmiş insidansı en yüksek olan beş ülkeden biri Türkiye'dir (3, 31). Türkiye erkek popülasyonunda 2018 yılı kanser insidansı Şekil 2.5'te sunulmuştur (3).



**Şekil 2.5.** Türkiye erkek popülasyonunda 2018 yılı kanser insidansları

Türkiye erkek popülasyonunda 2018 yılı kanser mortalitesi Şekil 2.6'da verilmiştir. Türkiye verilerine göre PCa 17.332 (erkeklerde görülen tüm kanser vakalarının %14.6'sı) yeni kanser vakası ve 5.165 ölümle ülkemizde de erkekler arasında en sık görülen ikinci malignitedir (Birinci sırada akciğer kanseri). Ayrıca 2014 yılında erkeklerde yüz binde 32,9 olan PCa insidans oranı 2016 yılı itibari ile yüz binde 35'e yükselmiştir (3).



**Şekil 2.6.** Türkiye erkek popülasyonunda 2018 yılı kanser mortalitesi

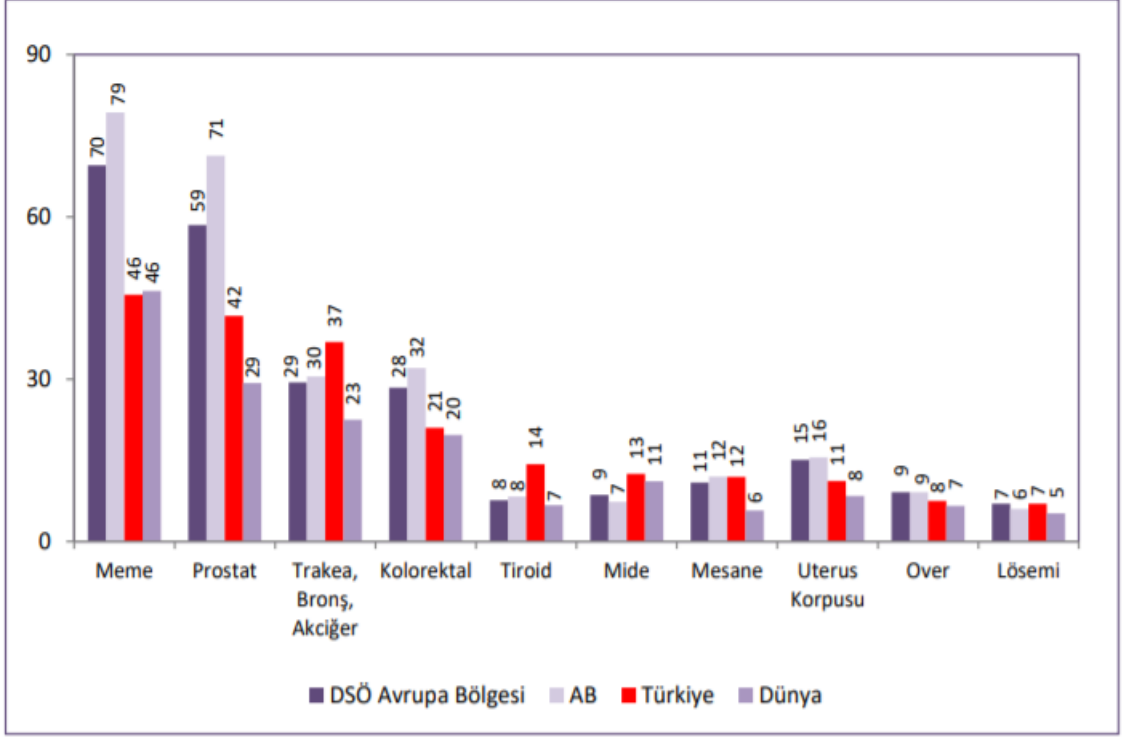
Yıllara göre erkeklerde en sık görülen on kanser türünün insidansı yüz binde, Dünya standart nüfusu olarak değerlendirilmesi Tablo 2.1’de yer almaktadır (3, 31).

**Tablo 2.1.** Yıllara göre erkeklerde en sık görülen on kanser türünün insidansı (Yüz binde, dünya standart nüfusu)

	2002	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Trakea, Akciğer ve Bronş	42.2	61.0	62.3	60.4	59.3	52.5	52.5	57.7
Prostat	11.5	33.8	37.1	39.2	36.4	32.9	33.1	35.0
Kolorektal	11.8	20.7	22.4	24.7	24.4	22.8	23.1	25.3
Mesane	12.4	20.7	20.9	22.3	21.1	19.3	20.2	21.1
Mide	11.6	16.1	17.1	16.4	15.9	14.3	14.2	14.2
Böbrek	3.0	5.5	6.9	7.0	7.0	6.4	6.8	7.4
Non-Hodgkin Lenfoma	1.4	7.0	7.2	7.7	6.9	7.2	6.9	7.2
Larinks	6.9	7.7	8.1	7.8	7.0	6.2	6.6	6.2
Tiroid	0.5	4.7	5.1	5.4	5.6	5.5	6.0	6.2
Pankreas	3.1	5.7	5.6	5.8	6.3	5.1	5.6	5.7

Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2016 yılı verilerine göre, erkeklerde yaşa özel kanser hızları dağılımında PCa için en yüksek hızların 80-84 yaş (401.7) ve 75-79 (400.9) yaş aralığında olduğu görülmektedir.

Türkiye’de en sık görülen ilk on kanser türü insidansının uluslararası karşılaştırmasına (Şekil 2.7) göre (yüz binde) PCa insidansı, WHO Avrupa Bölgesinde 59, Avrupa Birliği ülkelerinde 71 iken Türkiye’de bu oran 42 olarak bildirilmiştir (3).



**Şekil 2.7.** Türkiye’de en sık görülen ilk on kanser türü insidansının uluslararası karşılaştırması (Yüz binde, dünya standart nüfusu)

## 2.2. Prostat Morfolojisi

Prostat, mesane tabanında yer alır ve erkek üreme sisteminin en büyük aksesuar bezidir. Büyüklüğü yaklaşık 18-20 gramdır ve yaşla beraber boyutu artar. Prostat aktif olarak salgı yapan bir bezdir. Başlıca görevi semen içeriğine katkıda bulunmak ve prostat spesifik antijen (PSA) salgılamaktır. PSA günümüzde PCa tanı ve tedavi takibinde kullanılan önemli bir belirteçdir. Prostat bezinin androjen metabolizmasında da rolü vardır. Serbest testosteron prostatik hücrelere kandan difüzyon ile geçerek enzimler aracılığı ile diğer steroidlere çevrilirler. Büyüklüğüne göre işlevi ve neden olduğu hastalıklar açısından prostat öneme haizdir. PCa gelişiminde büyük çoğunluğu testisten salgılanan serum testosteron seviyesinde yükselme dikkat çekicidir. Testiküler fonksiyon ile prostat arasındaki ilişki 1786 yılında John Hunter tarafından yapılan bir araştırma ile fark edilmiştir. Bu çalışmada sağlıklı erkeklerde üretra çevresinde bulunan Cowper bezi ve prostat ile mesane ile rektum arasında bulunan seminal vezikül organlarının yumuşak, düz yüzeyli ve tuzlu salgı salgıladıkları ancak kastre edilmiş hayvanlardaki bu organların küçük, sert, fibröz yapıda ve sekresyonunun azaldığı görülmüş ve bilimsel kayıt altına

alınmıştır (32). Prostatın üç temel hastalığı vardır; benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit ve PCa (33).

### 2.3. Prostat Kanseri Etiyolojisi

İrk veya akrabalarında PCa olması insidansı arttırmaktadır. Ancak PCa olan hastaların yaklaşık %10'unda herediter kanser görülmektedir. Herediter PCa, en az 3 akrabada PCa olması ya da iki veya daha fazla akrabasında erken başlangıçlı (<55 yaş) PCa olmasıdır. Herediter PCa normal popülasyondan 5-6 yaş daha erken PCa tanısıyla kendisini gösterir. Ailesel yatkınlık durumlarında ise babada PCa olması ile risk 1,8 kat, hem baba hem bir kardeşte olması 5.5 kat ve baba ve iki kardeşte olması durumunda ise PCa gelişmesi riski 7.7 kat artmaktadır. Herediter olmayan PCa hastalarında germline mutasyonları zamanla daha fazla tanımlanmaktadır. Metastatik PCa hastalarının %11'inde DNA onarım sürecinde görev alan genlerde mutasyonlar saptanmıştır (34).

BRCA gen mutasyonu taşıyan erkekler arasında yapılan araştırmalarda bu geni taşıyan hastalarda PCa'nın daha agresif seyrettiği, lokal tedavi alanlarda da lokal nüksün daha fazla görüldüğü gözlenmiştir. Özellikle BRCA-2 genini taşıyan erkeklerin takiplerinde normal popülasyona göre daha yaygın PCa görüldüğü, daha erken yaşta ortaya çıktığı ve hastalığın daha agresif olduğu saptanmıştır. BRCA-1 geni taşıyanlarda ise normal popülasyon ile anlamlı farklılık bulunmadığı gözlenmiştir (35).

PCa gelişimine neden olan eksojen risk faktörleri kesin olarak tespit edilememiştir. Ancak bazı etkenlerin ön plana çıktığı görülmektedir. Örneğin yaşam tarzının ve çevrenin etkili olduğu görülmektedir. Japonya'da yaşayan Japon erkeklerinde batılı toplumlara göre daha az PCa gelişmekte iken Japonya'dan Amerika'ya yerleşen erkeklerde riskin arttığı tespit edilmiştir (36).

Hipertansiyon ve bel çevresinin 102 cm'den fazla olması durumunda risk artmakla beraber metabolik sendromun üç veya daha fazla komponentinin olması durumunda riskin azaldığı bildirilmiştir (37).

Metformin kullanan diyabetik hastalarda normal popülasyona göre daha az PCa görülmektedir (38). Ancak Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmasında riskte azalma görülmemiş ve koruyucu olarak kullanılması önerilmemiştir (39). Yapılan çalışmalarda hiperlipidemi veya hiperkolesterolemi ile PCa arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (40). REDUCE çalışmasında da herhangi bir ilişki saptanmamıştır (39). REDUCE çalışmasında obez olan hastalarda düşük riskli PCa

insidansının azalmasına karşın yüksek riskli PCa insidansının arttığı tespit edilmiştir (39). Bu ilişkinin daha çok vücut kitle endeksinin yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Diyet ile PCa arasındaki ilişki konusunda da çalışmalar yapılmıştır; Yüksek doz alkol alımı PCa riskini arttırmaktadır (41). Süt ürünlerine ait protein alımının fazla olması ile PCa gelişimi riski arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur (42). Omega-3 alımı ile PCa arasında bir ilişki bulunamamıştır (43). Kızarmış yiyecekler ile PCa arasında risk olabileceği belirtilmektedir (44). Pişirilmiş domates ve lökopenin PCa gelişimini azalttığını gösteren yayınlar mevcut (45) olduğu gibi lökopenin plasebo ile PCa insidansı açısından fark olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (46). Bu konudaki bir metaanalizde et ve et ürünleri ile PCa arasında ilişki saptanmamıştır (47). Fitoöstrojen içeren gıdaların alımının PCa riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (48). Soya ürünlerinin alımı PCa riskini azaltmakla beraber ileri evre hastalık riskini arttırmaktadır (49). D vitamini alımı ile PCa arasındaki ilişki U şeklindedir. Yani D vitaminin az veya fazla alınması durumunda hem risk hem de yüksek riskli hastalık oranı artmaktadır (50). Selenyum alımının artması ile agresif PCa arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (51) ancak E vitamini veya selenyum ile PCa insidansı arasında ilişki saptanmamıştır (52).

Hormonal ilaçların etkileri de araştırılmıştır; 5 alfa redüktaz inhibitörlerinin potansiyel olarak PCa gelişimini azaltabileceği görüşü hâsıl olsa da olası yan etkileri ve yüksek dereceli PCa gelişme ihtimali de unutulmamalıdır (53). Bu nedenle PCa'den korunma amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisi PCa riskini etkilememektedir (54).

Saçları dökülen erkeklerde ve yoğun sigara içiminde PCa nedenli ölüm oranları artmıştır (55). Gonore enfeksiyonları PCa insidansının artması ile ilişkilidir (56). Ayrıca uzun süre yüksek doz kadmiyuma maruziyet de PCa riskini arttırmaktadır (57). Daha önceden PCa insidansını arttırdığı iddia edilen vazektominin etkisinin olmadığı gösterilmiştir (58). Ultraviyole ışın maruziyeti ve sirkümsizyonun PCa insidansını azalttığı gösterilmiştir (59, 60). Ayda 21 veya daha fazla ejakülasyon ile 4-7 arası ejakülasyon olan hastalar karşılaştırıldığında fazla ejakülasyonda %20 daha az PCa görüldüğü belirlenmiştir (61). Tüm bu çalışmalara rağmen kesin koruyucu olan ve önerilebilecek bir strateji belirlenmemiştir.



## 2.4. Prostat Kanseri Tanı

Dijital rektal muayene (DRM) prostatın rektum ile yakın komşuluğu sayesinde kolayca yapılabilen ve olası PCa hastalarının yakalanmasını sağlamaktadır. Kırk yaşın üzerindeki her erkek bireye yılda bir kez DRM yapılmalıdır. PSA değeri yüksekliği ve/veya (DRM) bulguları ile klinik şüphe duyulan hastalardan yapılan Transrektal Ultrasonografi (TRUS) prostat biyopsisi ile tanı konulmaktadır (62).

## 2.5. Prostat Kanseri Sınıflandırılması ve Evrelemesi

Tümörün tedavi stratejisi için sınıflandırılması ve evreleme önemli bir adımdır. Tablo 2.2’de gösterildiği gibi 2017 yılında PCa için TNM (tümör nod metastaz) evrelendirilmesi güncellenmiştir (62).

**Tablo 2.2.** PCa TNM evrelendirilmesi

<b>T (Primer tümör, DRM bulgularına göre)</b>	
<b>Tx</b>	Tümör saptanamadı
<b>T0</b>	Tümör yok
<b>T1</b>	Primer tümör non-palpable ancak;
T1a	Doku rezeksiyon materyalinin <%5'i
T1b	Doku rezeksiyon materyalinin >%5'i
T1c	Tümör prostat biyopsisi ile saptanmıştır
<b>T2</b>	Prostat içerisinde sınırlı palpable tümör;
T2a	Bir lobun yarısı veya daha azında
T2b	Bir lobun yarıdan fazlasında
T2c	Her iki lobda
<b>T3</b>	Tümör prostatik kapsüle uzanmıştır;
T3a	Ekstrakapsüler yayılım vardır
T3b	Tümör seminal vezikülü invaze etmiştir
<b>T4</b>	Tümör fikse veya seminal vezikül dışındaki komşu organlara uzanmıştır:
<b>N (Rejyonel lenf nodları)</b>	
<b>Nx</b>	Bölgesel lenf nodu saptanamadı
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Bölgesel lenf nodu metastazı var
<b>M (Uzak metastaz)</b>	
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Diğer metastaz

Ayrıca risk sınıflandırılması için D'amico kullanılmaktadır (63). D'amico risk sınıflaması Tablo 2.3'te gösterilmektedir. TNM evreleme sistemindeki T evrelemesi sadece DRM bulgularına göre yapılmaktadır, görüntüleme yöntemlerinin yeri yoktur. Patolojik TNM (pTNM) ise histopatolojik bulgulara göre yapılmaktadır.

**Tablo 2.3.** D'amico risk sınıflaması

<b>Düşük Risk</b>	<b>Orta Risk</b>	<b>Yüksek Risk</b>	
<b>PSA&lt;10 ng/mL</b>	PSA 10-20 ng/mL	PSA >20 ng/mL	Herhangi PSA
<b>Ve Gleason &lt;7 (ISUP 1)</b>	<b>Veya</b> Gleason 7 (ISUP 2-3)	<b>Veya</b> Gleason >7 (ISUP 4-5)	Herhangi bir Gleason /ISUP
<b>Ve T1-2a</b>	<b>Veya</b> T2b	<b>Veya</b> T2c	T3-4 <b>veya</b> N1
<b>Lokalize Hastalık</b>			<b>Lokal İleri Hastalık</b>

PCa patolojik değerlendirilmesinde Gleason derecelendirme sistemi kullanılır. Gleason skoru, diferansiyon seviyesine göre 1-5 aralığında derecelendirilir. Gleason skoru 1 iyi diferansiye prostat dokusunu göstermekteyken, Gleason skoru 5 anaplastik PCa'yı göstermektedir. International Society of Urological Pathology (ISUP) 2005 yılında Gleason skorlama sistemini modifiye etmiştir. Buna göre eğer iki Gleason skoru varsa en yaygın Gleason skoru (primer) ile ikinci en yaygın skoru (sekonder) rapor edilir. Karsinom yaygın olarak 4/5 derece içeriyorsa 2 veya 3 %5'ten az ise rapor edilmemeli ve prostat biyopsi patoloji raporunda toplam gleason skor 5'in altında verilmemelidir (64, 65). 2014 yılındaki ISUP toplantısında ise Gleason skoru toplamına göre 1-5 arası derecelendirme önerilmiştir (Tablo 2.4) (66).

**Tablo 2.4.** ISUP derecelendirme sistemi

<b>Gleason Skoru</b>	<b>ISUP Skoru</b>
<b>2-6</b>	1
<b>7 (3+4)</b>	2
<b>7 (4+3)</b>	3
<b>8</b>	4
<b>9-10</b>	5

ISUP skorlamasının prognostik önemi, özellikle ISUP 2 ve 3 arasında vardır. Her ikisi de Gleason 7 olmasına rağmen prognoz açısından aralarında çok önemli bir fark vardır; ISUP 2'nin primer skoru 3 iken ISUP 3'ün primer skoru 4'tür.

## **2.6. Prostat Kanseri Tedavi**

### **2.6.1. Ertelemiş Tedavi (Aktif izlem / Bekle gör)**

Lokalize hastalığı olan hastaların lokal tedaviden fayda görmesi için en az 10 yıllık yaşam beklentisi olmalıdır. Ertelemiş tedavi yapılabilmesi için hastanın öncelikle düşük riskli gruba girmesi gerekmektedir (67). 65 yaş üstündeki küratif tedavi verilmeyen 19.639 PCa hastası üzerinde yapılan bir çalışmada hastalar 10 yıl boyunca takip edilmiş ve ölen hastaların büyük çoğunluğunun komorbiditye bağlı öldüğü, PCa'nın genel sağ kalımı bir miktar etkilediği görülmüştür. Bu analizde çıkan sonuç, hastaların iki veya daha fazla komorbidityesi olduğunda PCa nedeni değil, daha çok komorbidityeden dolayı ölecekleri, bu sebeple düşük riskli lokal hastalıkta küratif tedavi düşünülürken hastanın yaşından ziyade komorbidityelerine bakılması gerektiği söylenmektedir (68). Özellikle taramada yakalanan veya insidental PSA yüksekliği nedeni ile biyopsi sonucu tanı alan ISUP 1-2 hastalarında yaklaşık mortalite oranı 15 yıllık takipte %7 oranında beklenmektedir (68). Sonuç olarak PSA yüksekliğine bağlı insidental tanı alan düşük evre PCa hastalarının yaklaşık %45'i tedavisiz yakın takibe uygundur (62).

Aktif izlem: Acil tedavi gerektirmeyen düşük evreli PCa hastalarının gereksiz tedavi edilmesini engellemek ve yakın takipte tutularak ihtiyaç duyulduğu zaman tedavi edilmeleri için ortaya atılmış bir uygulamadır (69). Hastalar daha önceden belirlenmiş bir programa göre takibe alınır ve hayatı tehdit edici, yaşam kalitesini bozan bir durum söz konusu olduğunda tedavi edilirler. Genellikle aktif izleme alınan hasta grubu; lokal hastalığı olan, PSA değeri 10'un altında, Gleason skoru 7'den düşük, en fazla 2 korda tümör olması ve bunların da spesmenin %50'sinden azını kapsaması olan hastaları kapsayan bir tedavi alternatifidir (70).

Bu konuda birçok çalışma yapılmış ve yayınlanmıştır. Bu çalışmalara göre ortalama her 3 hastadan biri takip esnasında tümörün ilerlemesi, evre atlaması, hastanın seçimi veya başka sebeplerle küratif tedaviye geçmiştir. Ancak kalan hastalarda genel sağ kalım ve kanser spesifik sağ kalım oranları sırası ile %93-100 ve %98-100 aralığında değişmektedir (66, 69, 71).

The Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) alışmasına 1.643 hasta alınmış ve hastalar 3 gruba ayrılmıştır; radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi (RT) ile aktif takip edilenler. Buradaki aktif takip, aktif izlemden daha hafif bir programa göre yapılmıştır. Çalışmada aktif takip edilen hastalarda 12 ayda PSA değeri %50 den fazla artan hastalara tekrar biyopsi yapılmıştır. Hastaların 2/3' düşük riskli hasta grubundaydı (%90'ında PSA 10 ng/mL'nin altında) ve kalanı da orta risk grubundaki hastalardı. On yıllık takipte küratif tedavi alanlar ile aktif takipteki hastalar arasında genel sağ kalım ve kansere bağlı sağ kalım arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak metastatik progresyon aktif takip edilen hastalarda anlamlı şekilde yüksek izlenmiştir. Bu çalışmadan çıkacak ana sonuç; 10 yıllık takiplerde efektif bir yöntem olmasına karşın aktif takip edilen hastaların 2 kat daha yüksek progresyon ve metastaz riskine sahip olduklarıdır. Ancak bu çalışmada daha önce de bahsedildiği gibi aktif takip protokolü izlenmiştir. Aktif izlem tedavisine göre eksiklikleri; takibin PSA ile yapılması, prostatik MRI kullanılmaması, hasta seğiminde aktif izlemden farklı olarak orta risk grubunun da dâhil edilmesi ve düzenli aralıklarla prostat biyopsisinin yapılmamasıdır (72).

Bekle gr; küratif tedaviye uygun olmadığı düşünülen komorbiditesi yüksek olan hastalarda gelişen semptomlara göre semptomatik tedavinin verildiği, yaşam kalitesi bozmamayı hedefleyen tedavi seğeneğidir (73). Tablo 2.5'te aktif izlem ve bekle gr tedavilerinin karşılaştırılması verilmiştir. Bu tedavi modalitesi ile alakalı iki büyük çalışma vardır; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) ve Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT). SPCG-4 çalışmasında bekle gr ve RP yapılan hastalar takip edilerek sonuçları karşılaştırılmış ve RP yapılan hastalarda hastalıksız sağ kalım, progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımın daha iyi olduğu görülmüştür (74). PIVOT çalışmasında ise benzer karşılaştırma yapılmış ve aralarında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. Ancak PSA >10 ng/mL olan hastalarda ve yüksek riskli hastalarda RP yapılanların genel sağ kalımda ve kemik metastazının önlenmesinde daha iyi olduğu görülmüştür (75).

**Tablo 2.5.** Aktif izlem ve Bekle gör tedavilerinin karşılaştırılması

	<b>Aktif izlem</b>	<b>Bekle gör</b>
<b>Tedavi hedefi</b>	Küratif	Palyatif
<b>Takip</b>	Önceden Tanımlanmış Program	Hastaya özel
<b>Kullanılan parametre</b>	DRM, PSA, tekrar biyopsi, Multiparametrik prostat MRI	Tanımlanmamış
<b>Yaşam beklentisi</b>	> 10 yıl	<10 yıl
<b>Amaç</b>	Sağ kalımı etkilemeden tedaviye bağlı komplikasyonları azaltmak	Tedaviye bağlı komplikasyonları azaltmak
<b>Hedef grup</b>	Düşük riskli hastalar	Her aşamadaki hastalar

### 2.6.2. Radikal Prostatektomi

Radikal prostatektomi (RP) operasyonunun amacı kanserli dokuyu tamamen çıkarmanın yanında mümkünse pelvik organların fonksiyonlarını da korumaktır (76). Bu prosedürde prostat kapsülü ile yanında seminal veziküller beraber çıkarılır ve vesikoüretal anastomoz yapılır. Bu teknik ilk olarak 1904 yılında tanımlanmıştır. Perineal, retropubik olarak yapılmakla beraber son zamanlarda laparoskopik ve robot yardımcı olarak yapılabilmektedir. Ayrıca gelişen teknoloji ile derin dorsal venöz kompleks ve kavernoza sinirler korunarak erektil fonksiyonun devamı sağlanmakta, üriner kontinans oranları arttırılmaktadır (77).

RP ilk olarak 1904 yılında Young tarafından perineal yaklaşım şeklinde tanımlandı. Ancak bu yöntemde lenf nodlarına ulaşım çok zor hatta imkânsız olmaktadır (77). Lenf nodu diseksiyonu yapılması planlanan hastalarda retropubik ya da laparoskopik cerrahi önerilmektedir. Retropubik yöntem 1982 yılında Walsh tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntem ile lenf nodu diseksiyonu rahatlıkla yapılabilmekte, bilateral sinir koruyucu cerrahi de daha kolay yapılmaktadır (78). Retropubik yöntemin popüler hale gelmesi ve laparoskopik cerrahinin yaygınlaşmaya başlaması ile 1997 yılında ekstraperitoneal retropubik cerrahiyi taklit eden ancak transperitoneal olarak yapılan ilk laparoskopik RP gerçekleştirildi (79). Müteakiben 2002 yılında ise Binder tarafından daha ergonomik bir yöntem olarak robot yardımcı laparoskopik RP ameliyatı gerçekleştirildi (80). Zamanımızda ise ulaşılabilen en minimal invazif teknik ile operasyonun yapılması önerilmektedir.

Yapılan uzun dönem çalışmalarda yöntemler arasında fonksiyonel açıdan anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bunun açıklaması da önemli olan operatörün tecrübesinin olduğu şeklinde yapılmaktadır ancak hala yöntemler arasında uzun dönem karşılaştırma yapılabilecek geniş serili hasta çalışmaları bulunmamaktadır (81, 82). Sonuç olarak hiçbir cerrahi yöntem diğerinden daha iyidir şeklinde bir çıkarım halen yapılamamaktadır (62).

### **2.6.3. Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu**

Son yıllarda yayınlanan sistematik bir çalışmada RP esnasında pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) yapılan hastaların onkolojik ve hayatta kalma açısından kötü yönde etkilendiği saptanmıştır ancak genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu (gLND) ile evreleme ve prognoz tahmini açısından çok önemli bilgiler elde edilmektedir (83). Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu, eksternal ve internal iliak arter ile obturator fasyadaki obturator sinir etrafındaki bütün lenf nodlarının diseke edilmesidir. Bu yöntem sayesinde hastaların %94'ü doğru evrelenememiştir (84).

### **2.6.4. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi**

Sentinel lenf nodu, tümör hücrelerinin teorik olarak ilk migrate olacağı lenf nodunu tanımlar. Bu lenf nodu incelemesinin negatif olması durumunda gLND yapılmayabilir. Ancak sentinel lenf nodunun nasıl saptanacağı konusunda kesin olarak belirlenmiş yöntem bulunmamaktadır ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir (85). RP esnasında halen frozen örnekleme önerilmemektedir (62).

### **2.6.5. Sinir Koruyucu Cerrahi**

Prostatektomi esnasında özellikle parasempatik lifleri korunarak erektil fonksiyonun olumsuz etkilememe oranı artmaktadır. Preoperatif fonksiyon ve yaş önemli faktörler olmakla beraber cerrahi esnasında sinir koruyucu yaklaşım ile erektil fonksiyon ve üriner kontinansın sağlanma ihtimali daha yüksek olmaktadır (86, 87).

### **2.6.6. Cerrahinin Akut ve Kronik Komplikasyonları**

RP sonrası en sık görülen komplikasyonlar erektil disfonksiyon ve üriner inkontinanstır. Bu komplikasyonlar açısından yöntemler arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (88). Diğer komplikasyonlar Tablo 2.6'da karşılaştırmalı olarak verilmiştir (88).

**Tablo 2.6.** Radikal prostatektomi yöntemleri arasındaki perioperatif komplikasyonlar

<b>Komplikasyon</b>	<b>Robotik RP (%)</b>	<b>Laparoskopik RP (%)</b>	<b>Retropubik RP (%)</b>
Mesane boynu kontraktürü	1	2,1	4,9
Anastomoz kaçağı	1	4,4	3,3
Enfeksiyon	0,8	1,1	4,8
Organ yaralanması	0,4	2,9	0,8
İleus	1,1	2,4	0,3
Derin ven trombozu	0,6	0,2	1,4

### **2.6.7. RP ile diğer tedavi modalitelerinin karşılaştırılması**

RP ile ertelenmiş tedaviler arasında düşük riskli hastalar için anlamlı farklılık saptanmamıştır. RT ile karşılaştırıldığında ise PROTECT çalışmasında RP ile external beam RT (EBRT) ile kombine hormonoterapi arasında 10 yıllık takipte onkolojik açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır (72).

RP ile Neoadjuvan Androjen Deprivasyon Terapisi (ADT) karşılaştırıldığında; Cochrane çalışmasında RP öncesi 3 ay neoadjuvan ADT verilen hastalar analiz edilmiş ve sonuçlara göre T3 evresi olan hastalarda evrenin düştüğü, pozitif cerrahi sınır oranının azaldığı ve pozitif lenf nodu oranının da azaldığı görülmüştür. Ayrıca tedavi süresi 8 aya çıktığında bu olumlu etkilerin daha da arttığı saptanmıştır (89). Ancak PSA relapsız sağ kalım ve kanser spesifik sağ kalıma katkısı olmadığından standart olarak neoadjuvan ADT uygulaması önerilmemektedir (89).

### **2.7. Radyoterapi**

EBRT: Daha önceleri ileri evre PCa veya yüksek komorbiditesi olan hastalarda RP uygun olmayan hastalarda primer tedavi olarak düşünülen RT, son 20 yılda RP ile karşılaştırılabilecek veriler elde edilmiş ve her hastada primer olarak uygulanabilir yöntem olmuştur. 1990'lı yıllarda pelvik organlarda yan etkilerden korunmak adına 65-70 Gy dozunda RT verilirken bu zamanlarda adjuvan ADT ile birlikte >70 Gy dozunda RT verilmektedir (90, 91). Dozu çok fazla arttırmanın olumlu etkisinin artmadığı gibi pelvik organlarda yan etkileri arttırdığı, pelvis dışına metastaz/relapsı engellemediği görülmüş ve dozun 78 Gy düzeyinde olması ve toplam 2 yıl süre ile ADT verilmesinin genel ve kansere spesifik sağ kalımı anlamlı olarak iyileştirdiği görülmüştür (90).

Düşük doz brakiterapi prostat içerisine implante edilen radyasyon yayan parçacıklar aracılığı ile yapılır. Etkisi haftalar içerisinde başlamaktadır, hasta ve yakınlarının radyasyondan korunmak amaçlı bazı tedbirler almaları gerekmektedir. Yüksek doz brakiterapi ise prostata geçici olarak yerleştirilen yüksek doz radyasyon veren kaynak ile yapılmaktadır. Etkisi dakikalar içerisinde başlar ve radyasyondan koruyucu tedbir alınmasına gerek yoktur (92).

RT'nin bazı yan etkileri bulunmaktadır. En sık gastrointestinal sistem ve üriner sistemi etkilemektedir. Üriner sistemde disüri, urgency, pollaküri, retansiyon ve hematüriye neden olurken gastrointestinal sistemde diyare, rektal kanama ve proktite neden olmaktadır (93). Mide bulantısı ve kusma da oldukça sık görülmektedir ve RT'nin akut etkileri kronik etkilerinden çok daha fazla görülmektedir (94).

## **2.8. Hormonal Tedavi**

Hormonal tedavi, testosteron üretiminin baskılanması veya hormonun reseptör düzeyinde inhibisyonu veya her ikisinin kombinasyonu olan maksimal androjen blokajı (MAB) şeklinde yapılmaktadır (95).

Testosteron düşürücü tedavi yani kastrasyon, testosteron seviyesinin <50 ng/dl olması olarak tanımlanmıştır. Ancak bu eşik değeri kabul edilse de bazı çalışmalarda bu seviyenin <20 ng/dl olarak güncellenmesi gerektiğini, bu seviyelerde daha iyi sonuç alındığını göstermektedir (96).

Bilateral orşiektomi (BO) kastrasyon için birinci yöntem olarak tercih edilebilecek yöntemdir. Ucuz, kolay ve neredeyse komplikasyonsuz bir işlemdir. Kastrasyon seviyesine 12 saatten daha kısa sürede ulaşılabilen yöntemdir. Lokal anestezi altında yapılabilir ancak irreversible bir işlemdir (97).

Östrojen tedavisi: Testosteron aktivitesini baskılar ve herhangi bir kemik kaybına yol açmazlar ancak yan etkilerinin fazla olması (özellikle tromboemboli) nedeni ile ilk tedavi seçeneği arasına girmemektedir (98).

LHRH agonistleri: Uzun etkili LHRH agonistleri MAB tedavisinin ana parçasını oluşturmaktadır. Özellikle 3, 6 veya 12 aylık dönemde bir defa yapılması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. (99). Öncesinde veya uygulama ile birlikte antiandrojen tedavisinin başlanması riski anlamı oranda azaltmaktadır. Antiandrojen tedavinin en az 4 hafta kullanılması önerilir. Uzun süreli LHRH agonistlerinin kullanımı LHRH



reseptörlerinde azalmaya, Lüteinleştirici Hormon (LH) ve Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) reseptörlerinde de azalma ile testosteron seviyelerinde de azalmaya neden olmaktadır. BO ile aralarında anlamlı klinik farklılık bulunamamıştır (100).

LHRH antagonistleri: LHRH antagonistleri hızlı bir şekilde LHRH reseptörlerine tutunarak LH ve FSH, dolayısı ile testosteron seviyesinde düşüşe neden olurlar. Bundan dolayı da “flare up” fenomenine neden olmazlar ancak sadece aylık kullanılan formları mevcuttur. Şu anda Degarelix isimli antagonist ilk uygulamada 240 mg, sonraki aylarda 80 mg olacak şekilde kullanılmaktadır ve 3 günde kastrasyon seviyesinde testosteronu sağlamaktadır (101, 102).

Anti-androjenler: Antiandrojenler testosteron ile reseptör seviyesinde yarıştıkları için testosteron seviyesinde azalmaya neden olmazlar. Oral olarak kullanılırlar. Yapı olarak steroid ve steroid olmayan olmak üzere iki çeşit antiandrojen mevcuttur. Steroid yapılı antiandrojenler hidrokspirogesteronun sentetik eşdeğerleridir. Kan-beyin bariyerini geçerek progesteronel etkilere neden olurlar. Steroid yapıdaki antiandrojenler ise Siproteron, megestrol ve medroksiprogesterondur. Siproteron asetat, ilk çıkan preparat olup en uzun yarı ömre sahip formdur. Ciddi kardiyak yan etkileri olabilmektedir (103). Nonsteroid yapılı antiandrojenler: Bu yapıdaki ilaçlar libido kaybı, kemik yoğunluğunda azalma veya fiziksel performansta azalmaya neden olmamaktadır (104). Bikalutamid (en az yan etki profiline sahip olan), Flutamid ve Nilutamid formları bulunmaktadır ve her üç ajan da karaciğer toksisitesine neden olabilmektedir (105). Nilutamid monoterapi olarak lisans alamamıştır ve nadiren tercih edilmektedir. Flutamid monoterapi olarak kullanılmıştır ancak yarı ömrü 5-6 saat olduğundan dolayı günde 3 defa kullanılması gerekmektedir. Bikalutamid ise monoterapi için 150mg, MAB parçası olduğunda günlük 50 mg dozunda bir defa kullanılmaktadır, sık olarak jinekomasti ve meme ağrısına neden olmaktadır.

## **2.9. Yeni Ajanlar**

Androjen baskılama tedavisi esnasında reseptör ilişkili ve reseptörden bağımsız olarak direnç gelişebilmektedir (106). Bundan dolayı direk hormonal üretimi baskılayan ajanlar geliştirilmiştir. Bu ajanlar; abirateron asetat, enzalutamid, apalutamid ve darolutamid.

Abirateron asetat, CYP17 enzim inhibisyonu yaparak testosteronun hem adrenal bezlerde hem de kanser hücrelerinde testosteron üretimini intraselüler olarak

düşürmektedir ancak hiperaldosteronizmde korunmak için prednison ile kullanılması gerekmektedir.

Yeni nonsteroid antiandrojenler olan enzalutamid, apalutamid ve darolutamid, bicalutamide göre androjen reseptörlerine (AR) daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Ayrıca diğer antiandrojenlerin aksine AR'nin nükleusa transferini de bloke ederek androjen benzeri etkileri de engellemektedir (62).

### **2.10. Gelecek Tedaviler**

Lokalize PCa hastalarında RP, brakiterapi ve EBRT yanında terapötik etkisi olabilecek yöntemler de araştırılmaktadır. Bu yöntemler: High intensity focused ultrasonography (HIFU), kriyoterapi, fokal fotodinamik terapi, radyofrekans ablasyon vs (107). Fokal ablasyon tedavisi de organ koruyucu olarak sadece lezyona yönelik tedavi olarak kullanılabilir (108). Bütün bu modalitelerin amacı komplikasyon ve yan etkileri minimize ederek fonksiyonel sonuçları arttırmaktır.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Araştırma Tasarımı ve Verileri

Bu çalışmanın tasarımı geriye yönelik arşiv taraması olarak belirlenmiş olup, söz konusu veriler tam sayım örnekleme yöntemi ile elde edilmiştir. Çalışmanın etik kurul izni İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan alındı (Karar no: 2018/13-26) (Ek-1). İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi hasta veri tabanı incelenerek 2009-2018 tarihleri arasında PCa tanısı konulan hastalara uygulanan tedaviler ve takipleri hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden ve kliniklerdeki kayıtlardan tespit edildi. Bu çerçevede PCa olan 1.625 erkek hastaya ilişkin tıbbi kayıtlar kullanılmıştır. Bu araştırmanın verileri; hastaların yaşı, cinsiyeti, RP, RT, BO, prostat dışı metastaza yapılan RT, BO+TUR-P (Transüretral prostat rezeksiyonu), dozetaksel, kabazitaksel, abirateron, enzalutamid ve bikalutamid sayılarını içermektedir.

PCa tanısı konulan ve ilk tedavisi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde başlanan hastalar çalışmaya alındı. Pediatrik hasta grubu çalışma dışı bırakılmıştır. Başka merkezde tedavi başlanan ancak direnç geliştiği için tedavi değişikliği olan ve tıbbi kayıtlarında eksiklik olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, tanı konulduktan sonra tedavisi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde başlanılmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

#### 3.2. Prostat Kanseri Tanısı

Klinik olarak yüksek PSA değerleri olan ve/veya DRM ile nodül şüphesi olan hastalara TRUS biyopsi yapılarak ya da TUR-P örneklerinin patoloji incelemesi sonucunda tıbbi tanı konuldu. Başka merkezlerden Turgut Özal Tıp Merkezi'ne sevk edilen ya da başvuran hastalarda ise mevcut patoloji sonuçları esas alındı. Klinik uyumsuz veya eksik raporlama durumunda ise patoloji spesmenleri getirtilerek Turgut Özal Tıp Merkezi Patoloji Kliniği'nde tanı doğrulandı. Patoloji sonucunda Gleason derecelendirme skorları ve ISUP seviyelerine göre bireylere hastalığın tanı anındaki derecesine göre tedaviler planlandı (62).

#### 3.3. Veri Analizi ve Modelleme

Nicel veriler aritmetik ortalama ile standart sapma, ortanca ile çeyreklikler arası genişlik ve nitel veriler ise sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Araştırma kapsamında incelenen yıllar

arasında yaşların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Anlamlı farklılık tespit edildiğinde çoklu karşılaştırmalar için Conover testi uygulandı. İncelenen yıllar arası çoklu oranların karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi uygulandı. Anlamlı farklılık saptandığında çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli z testi kullanıldı. Her bir nitel ve nicel değişkenler için uygun grafikler yıllara göre çizildi.

Yıllar ile çeşitli oranlar arasındaki ilişkilerin modellenmesinde polinomiyal regresyon yöntemi uygulandı. Regresyon analizi, bağımlı bir değişken ile bir veya daha fazla bağımsız değişken arasındaki ilişkinin tanımlanmasını içerir. Hemen hemen tüm bilimlerde yaygın olarak kullanılan en önemli istatistiksel araçlardan biridir. Nedensel olarak ilişkili iki veya daha fazla değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için özellikle işletme ve ekonomide kullanılır. Bir ilişki modeli varsayılır ve parametre değerlerinin tahminleri, tahmini bir regresyon denklemi geliştirmek için kullanılır. Modelin yeterli olup olmadığını belirlemek için çeşitli testler yapılır. Model doğrulama, modelleme sürecinde önemli bir adımdır ve karar vermede kullanılmadan önce modellerin güvenilirliğini değerlendirmeye yardımcı olur. Bir yanıt değişkeni Y ile bir açıklayıcı değişken X arasındaki ilişkinin doğrusal olmaz ise, bazen bir X-terimine ek olarak modele bir X<sup>2</sup>-terimi ekleyerek ilişkiyi modellemek mümkündür. Örneğin, Y ürün talebiyse ve X ürün için reklam harcaması ise, bir analist X'in bir değerinin ötesinde bu harcamada "azalan marjinal getiri" olduğunu hissedebilir. Daha sonra analist, Y'yi X ve X<sup>2</sup>'nin bir fonksiyonu olarak modelleyebilecektir. Bazen daha yüksek dereceli polinom terimlerine ihtiyaç duyulabilir. Çoklu regresyon, birden fazla bağımsız değişkenin olduğu regresyon uygulamalarını ifade eder. Çoklu regresyon, polinom regresyon adı verilen bir tekniği içerir. Polinom regresyonunda, bağımsız değişkenlerin kuvvetlerine bağlı bir bağımlı değişken kestirilmektedir. Polinom regresyon, yalnızca bir bağımsız değişken X ile çoklu regresyonun özel bir durumudur. Tek değişkenli polinom regresyon modeli şu şekilde ifade edilebilir:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \beta_2 x_i^2 + \beta_3 x_i^3 + \dots + \beta_k x_i^k + e_i; i=1,2,\dots,n$$

Burada k, polinomun derecesidir. Polinom regresyon modeli, ardışık üs terimlerinden oluşur. Her model, en yüksek dereceden terim artı tüm düşük dereceli terimleri (önemli veya değil) içerecektir. Polinom modeller, etkili ve esnek bir eğri uydurma tekniğidir (109, 110).

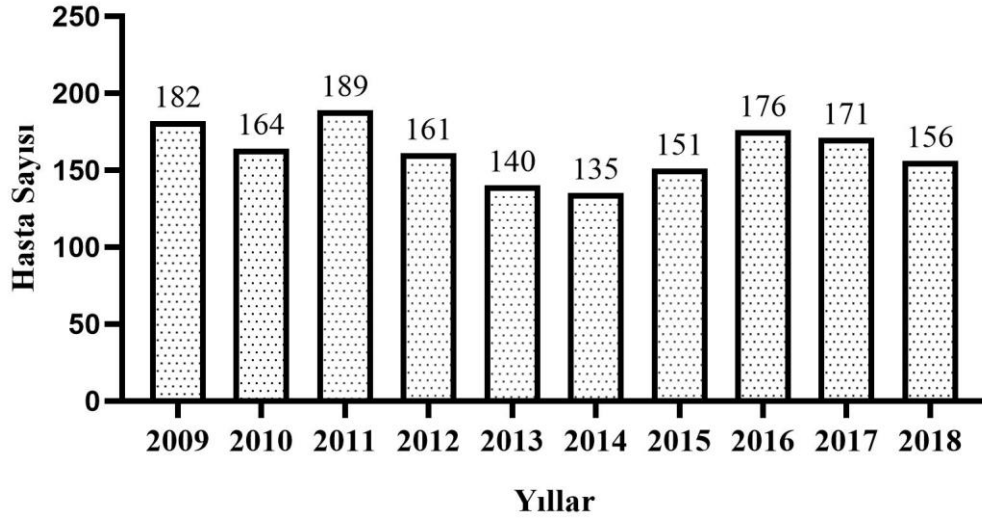
Modellerin verilere uyumu açıklayıcılık katsayısı (R<sup>2</sup>) değerleri ile incelenmiştir. Her bir modelin anlamlılığı varyans analizi ile incelenmiş ve verilerin birbirleri ile olan ilişkileri dağılım-saçılım grafikleriyle verilerek tahmin edilen her bir model ilgili grafik üzerinde gösterilmiştir. Ayrıca, her bir polinom regresyon modelinin katsayılarının anlamlılığı t-testi ile değerlendirildi ve polinomun derecesi ise en yüksek açıklayıcılık katsayısına göre otomatik olarak belirlendi. Bütün veri analizlerinde grafik çizimleri için Microsoft Excel 2019 (111) ve istatistiksel karşılaştırmalarda ise R (v.3.6.3) yazılımı (112) ve “İstatistiksel Analiz Yazılımı” (113) kullanılmıştır. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu tez çerçevesinde polinom regresyon için uyarlanan R kodu Ek-2’de verilmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Genel Karakteristikleri

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde 2009-2018 tarihleri arasında PCa tanısı konulan 1.625 hastaya verilen tedaviler retrospektif olarak incelendi. İnceleme yapılan 803 hastanın (%49.42) tanısı prostat biyopsisi yapılarak, 100 hastanın (%6.15) TUR-P ile konulmuştu. Geriye kalan 722 hasta (%44.43) dış merkezde tanı aldıktan sonra ileri tedavi amacıyla İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'ne yönlendirilen hastalardan oluşmuştu. Hastaların yıllara göre PCa dağılımı Şekil 4.1'de gösterildi. İncelenen yıllar arasında PCa hastası sayısı en yüksek 2011 yılında 189 olmuştur.



Şekil 4.1. Yıllara göre PCa hasta sayıları

Bu çalışmadaki hastaların 19'u (%1.23) 50 yaş altında, 1.259'u (%82.15) 51-84 yaşları arası ve 254'ü (%16.62) 85 yaş üzerindedir. Hastaların yaş ortalaması  $68.82 \pm 10.35$  (46-105) olarak hesaplandı. Tablo 4.1'de PCa hastalarının yaşlarına ilişkin tanımlayıcı istatistiklerini özetlemektedir. Yıllara göre PCa hastalarının ortanca yaşları arasında anlamlı farklılık vardır ( $p=0.0098$ ). 2009 yılı temel alındığında PCa hastalarının ortanca yaşları açısından 2011 ve 2015 yılları arası anlamlı farklılık vardır ( $p<0.05$ ).

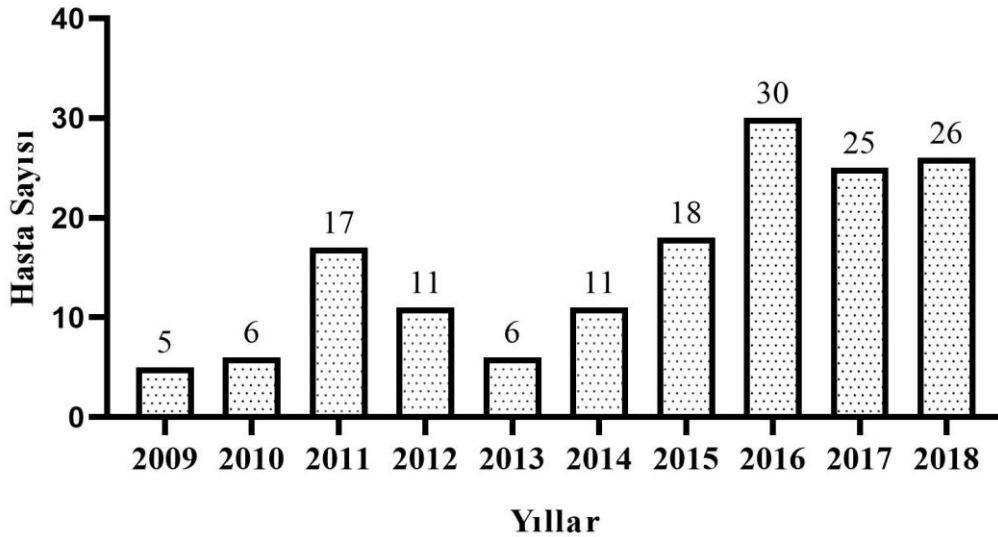
**Tablo 4.1.** Yıllara göre PCa hastalarının yaşlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişken*	Yıllar										Ki-kare	p**
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Yaş	68 <sup>b,f</sup> (14)	72 <sup>i</sup> (11)	71 <sup>c,f,i</sup> (13)	69 <sup>f</sup> (13.25)	70 <sup>i</sup> (12)	72 (13.5)	73 (10)	67 <sup>h</sup> (14.5)	70 (11)	69 (14)	21.726	0.0098

a: 2010 yılına göre farklıdır, b: 2011 yılına göre farklıdır, c: 2012 yılına göre farklıdır, d: 2013 yılına göre farklıdır, e: 2014 yılına göre farklıdır, f: 2015 yılına göre farklıdır, g: 2016 yılına göre farklıdır, h: 2017 yılına göre farklıdır, i: 2018 yılına göre farklıdır ( $p < 0.05$ ; Conover Testi); \*: Veriler, ortanca (çeyreklikler arası genişlik) şeklinde özetlenmiştir. \*\*: Kruskal Wallis H testi.

## 4.2. RP Uygulamasına ilişkin Bulgular

Metastaz yapmamış organa sınırlı 155 PCa hastasına RP ameliyatı yapılmıştır. Metastaz yapmamış organa sınırlı hastaların yaşları ortalaması  $62.3 \pm 6.18$  (49-76) yıl olarak hesaplandı. Söz konusu yıllara göre RP sayılarının dağılımı Şekil 4.2.'de gösterilmektedir. En yüksek RP sayısı 30 olarak 2016 yılında ve en düşük sayı ise 5 ile 2009 yılında görülmüştür.



**Şekil 4.2.** Yıllara göre RP sayıları

Çalışma kapsamında incelenen hastalardan dördüne RP operasyonu ile eş zamanlı sistektomi (sistoprostatektomi) yapıldı. Yıllara göre radikal RP uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri ise Tablo 4.2'de sunulmuştur. RP oranları açısından

yıllar arasında anlamlı bir fark vardır ( $p<0.001$ ). Çoklu oran karşılaştırma sonuçlarına göre RP uygulaması için 2009 yılı ile 2015, 2016, 2017 ve 2018 yılları arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Buna karşın, 2009 ile diğer yıllar arası farklılık istatistiksel olarak önemsizdi ( $p>0.05$ ). Yıllar arası ikili karşılaştırmalara ilişkin detaylar Tablo 4.2’de ifade edilmiştir.





**Tablo 4.2. RP uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri**

RP	Yıllar										Pearson Ki-Kare	P
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Hayır	177 <sup>a</sup> (97.25%)	158 <sup>a,b</sup> (96.34%)	172 <sup>a,b,c,d</sup> (91.01%)	150 <sup>a,b,c,d</sup> (93.17%)	134 <sup>a,b,d</sup> (95.71%)	124 <sup>a,b,c,d</sup> (91.85%)	133 <sup>b,c,d</sup> (88.08%)	146 <sup>c</sup> (82.95%)	146 <sup>c,d</sup> (85.38%)	130 <sup>c</sup> (83.33%)	1470 (90.46%)	
Evet	5 <sup>a</sup> (2.75%)	6 <sup>a,b</sup> (3.66%)	17 <sup>a,b,c,d</sup> (8.99%)	11 <sup>a,b,c,d</sup> (6.83%)	6 <sup>a,b,d</sup> (4.29%)	11 <sup>a,b,c,d</sup> (8.15%)	18 <sup>b,c,d</sup> (11.92%)	30 <sup>c</sup> (17.05%)	25 <sup>c,d</sup> (14.62%)	26 <sup>c</sup> (16.67%)	155 (9.54%)	
<b>Toplam</b>	182 (100.00%)	164 (100.00%)	189 (100.00%)	161 (100.00%)	140 (100.00%)	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	1625 (100.00%)	

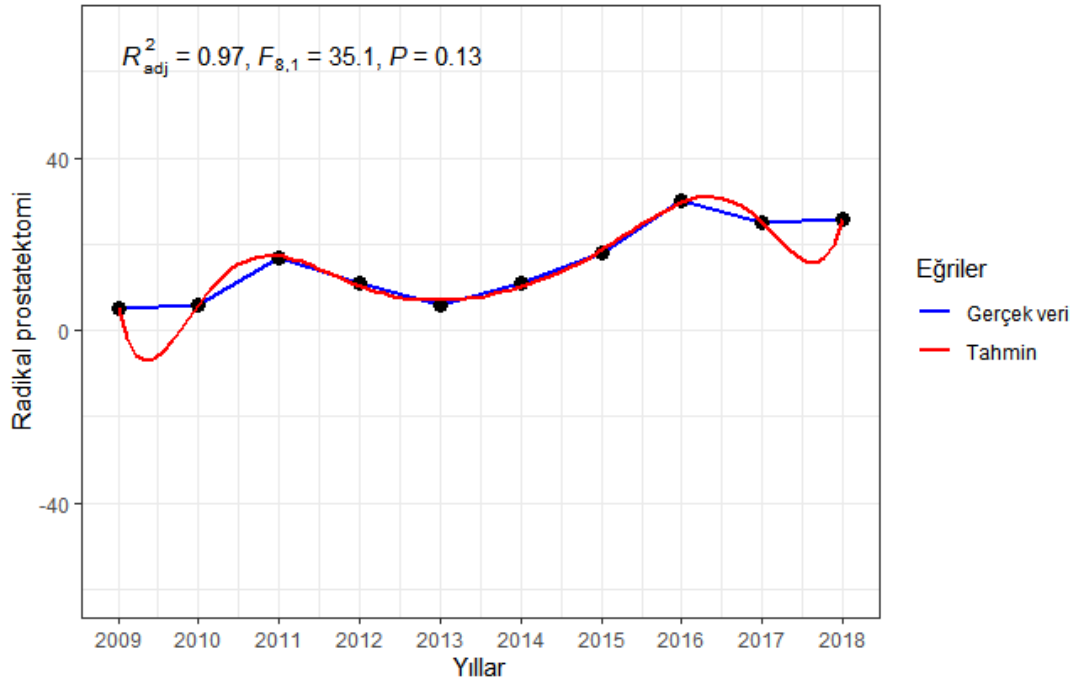
**Not:** Satırlardaki farklı harfler, yıllara göre RP uygulanma yüzdeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0.05; Bonferroni düzeltilmeli z testi).

Yıllara göre RP uygulanma sayıları için oluşturulan polinom regresyon modeline ilişkin varyans analizi bulguları Tablo 4.3’de verilmiştir. Bu bulgulara göre tahmin edilen polinom regresyon modeli istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0.130$ ).

**Tablo 4.3.** Yıllara göre RP uygulanma sayılarına için polinom regresyon modeli eğrisine ilişkin varyans analizi tablosu

	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	<i>P</i>
Radikal prostatektomi	Model	747.83	8	93.479		
	Artık	2.67	1	2.666	35.069	0.130
	Toplam	750.5	9			

Yıllara göre RP uygulanma sayıları ve polinom regresyon modelinden elde edilen eğri grafiği Şekil 4.3’te gösterilmiştir. Bu model için hesaplanan açıklayıcılık katsayısı her ne kadar yüksek ( $R_{adj}^2 = 0.97$ ) olsa da, söz konusu model istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p=0.130$ ).

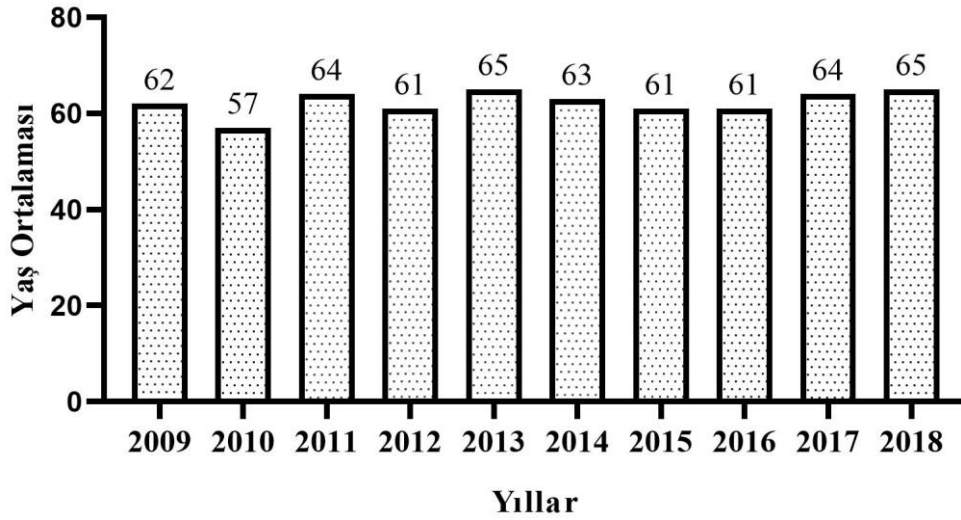


**Şekil 4.3.** Yıllara göre RP uygulanma sayıları ve eğri grafiği

Açık prostatektomi yapılan hastaların ortalama postoperatif yatış süresi  $6.37 \pm 1.57$  (3-30) gün iken, laparoskopik prostatektomi yapılan hastaların postoperatif yatış süresi

8.33 ±2.53 (4-26) gün olarak hesaplandı. Laparoskopik yöntemin 2016 yılından itibaren yapılmaya başlandığı görüldü.

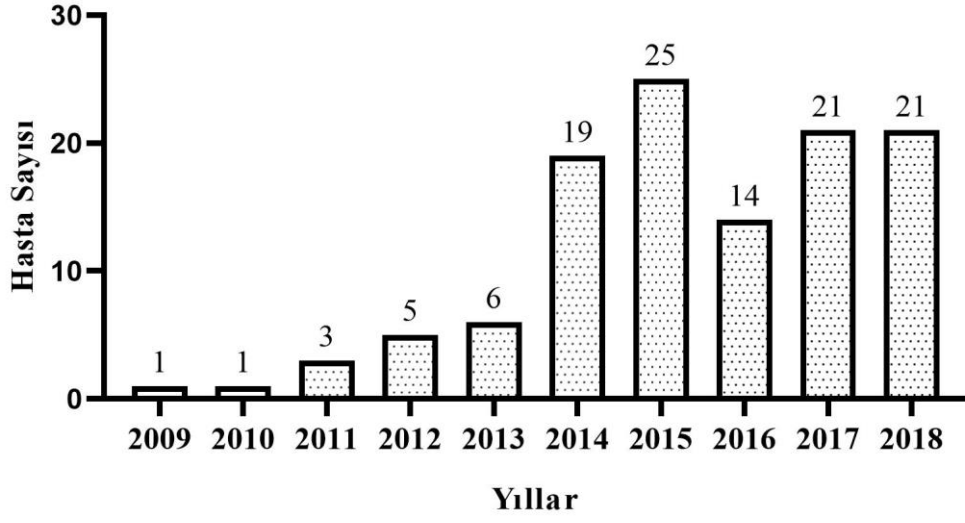
Araştırılan yıllara göre RP hastalarının ortalama yaşları Şekil 4.4'te sunulmuştur. Ele alınan yıllar arası RP hastaların en yüksek yaş ortalaması 2013 ve 2018 yıllarında 65 ve en düşük yaş ise 2010 yılında 57 olarak gözlemlendi.



Şekil 4.4. RP hastalarının ortalama yaşları

#### 4.3. RT Uygulamasına ilişkin Bulgular

Yine organa sınırlı yani metastaz yapmamış prostat kanserli 116 hastanın prostatına RT işlemi yapıldı. 2012 ve öncesi konformal RT yapılmaktayken 2013 ve sonrasındaki hastalara IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) tekniği kullanılmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması 67.48±7.003 (50-82) yıl olarak hesaplanmıştır. RT yapılan hastaların yıllara göre sayıları Şekil 4.5'te gösterildi. En fazla RT yapılan hasta sayısı 2015 yılında 25 ve en az RT uygulanma sayısı ise 2009 ve 2010 yıllarında birer kişide kaydedilmiştir.



**Şekil 4.5.** Yıllara göre prostata yapılan RT sayıları

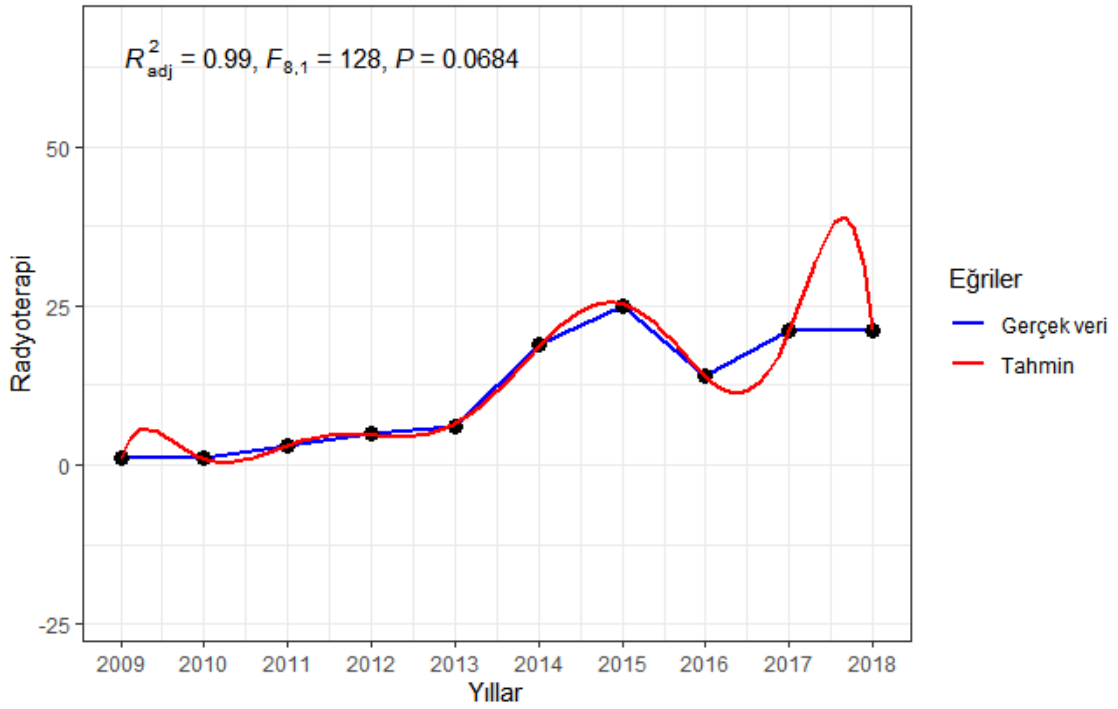
2009-2018 yıllarına göre RT uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri Tablo 4.4'te sunulmuştur. Ayrıca, yıllar arası RT uygulanma yüzdeleri arası farklılıklara ilişkin ayrıntılı genel ve ikili karşılaştırma bulguları da Tablo 4.4'te vurgulanmıştır.

**Tablo 4.4.** Yıllara göre RT uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri

RT	Yıllar										Pearson Ki-Kare	P
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
<b>Hayır</b>	181 <sup>a</sup> (99.45%)	163 <sup>a</sup> (99.39%)	186 <sup>a, b</sup> (98.41%)	156 <sup>a, b, c</sup> (96.89%)	134 <sup>a, b, c, d</sup> (95.71%)	116 <sup>d, e</sup> (85.93%)	126 <sup>e</sup> (83.44%)	162 <sup>b, c, d, e</sup> (92.05%)	150 <sup>c, d, e</sup> (87.72%)	135 <sup>d, e</sup> (86.54%)	1509 (92.86%)	
<b>Evet</b>	1 <sup>a</sup> (0.55%)	1 <sup>a</sup> (0.61%)	3 <sup>a, b</sup> (1.59%)	5 <sup>a, b, c</sup> (3.11%)	6 <sup>a, b, c, d</sup> (4.29%)	19 <sup>d, e</sup> (14.07%)	25 <sup>e</sup> (16.56%)	14 <sup>b, c, d, e</sup> (7.95%)	21 <sup>c, d, e</sup> (12.28%)	21 <sup>d, e</sup> (13.46%)	116 (7.14%)	
<b>Toplam</b>	182 (100.00%)	164 (100.00%)	189 (100.00%)	161 (100.00%)	140 (100.00%)	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	1625 (100.00%)	

**Not:** Satırlardaki farklı harfler, yıllara göre RT uygulanma yüzdeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0.05; Bonferroni düzeltilmiş z testi).

RT oranları açısından yıllar arasında anlamlı bir fark vardır ( $p < 0.001$ ). Çoklu oran karşılaştırma sonuçlarına göre RT uygulaması bakımından 2009 yılı ile 2014, 2015, 2016, 2017 ve 2018 yılları arasında anlamlı farklılık tespit edilmişken ( $p < 0.05$ ), 2009 ile diğer yıllar arası farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Yıllara göre RT uygulanma sayıları ve eğri grafiği ise ayrıca Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6. Yıllara göre RT uygulanma sayıları ve eğri grafiği

Yıllara göre RT uygulanma sayılarına için eğriye ilişkin varyans analizi bulguları Tablo 4.5'te verilmiştir.

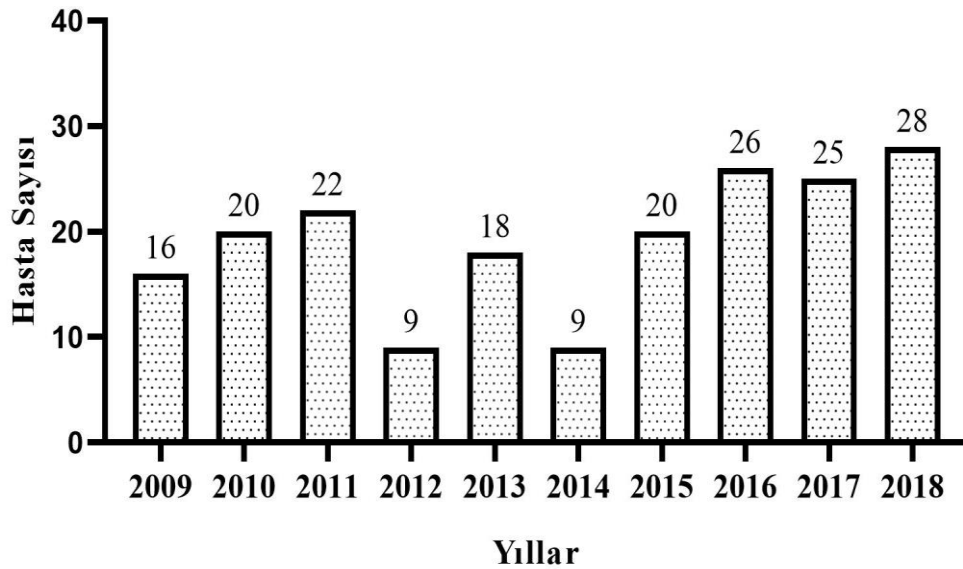
**Tablo 4.5.** Yıllara göre RT uygulanma sayılarına için polinom regresyon modeli eğrisine ilişkin varyans analizi tablosu

	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	<i>p</i>
Radyoterapi	Model	789.63	8	98.703		
	Artık	0.77	1	0.774	127.51	0.068
	Toplam	790.4	9			

Radyoterapi uygulanma sayılarına ait açıklayıcılık katsayısı 0.99 olarak elde edilmesine karşın, bu bulgulara göre polinom regresyon modeli istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0.068$ ).

#### 4.3. Metastatik Hastalara RT Uygulamasına ilişkin Bulgular

RT işlemi aynı zamanda başka tedavi almasına rağmen tedaviye direnç gelişip metastatik hale gelen hastalarda da uygulanmıştır. Metastatik olmuş PCa'lı 193 hastaya RT işlemi yapıldı. Bu hastaların vertebralalarına konformal ya da IMRT yöntemiyle RT uygulanmıştır. Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları Şekil 4.7'de gösterilmiştir. Uygulanma sayısı en yüksek 2018 yılında 28 hastada iken, en düşük 2012 ve 2014 yıllarında 9'ar hasta olarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.7. Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları

Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri ise Tablo 4.6'da verilmiştir. Yıllar açısından metastatik hastalara RT uygulanma oranları arası anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0.019$ ) ve metastatik hastalara RT uygulanma durumu açısından 2009 yılı esas alındığında diğer yıllar ile arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

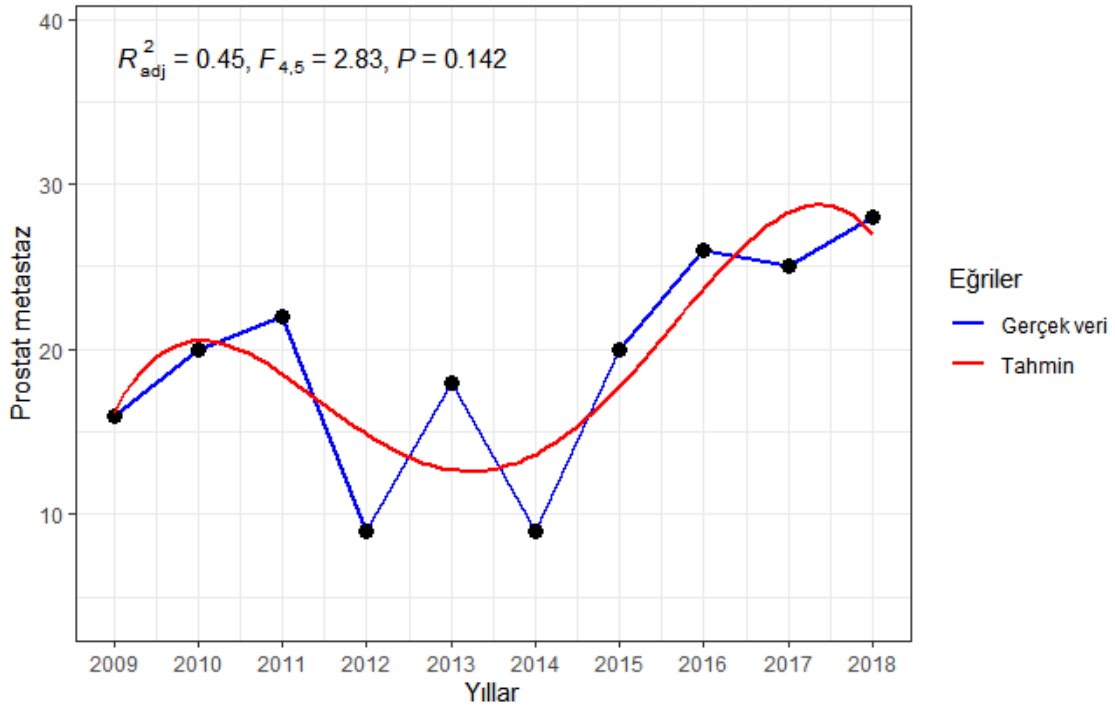
**Tablo 4.6.** Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri

PM	Yıllar										Pearson Ki-Kare	P
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
<b>Hayır</b>	166 <sup>a, b</sup> (91.21%)	144 <sup>a, b</sup> (87.80%)	167 <sup>a, b</sup> (88.36%)	152 <sup>b</sup> (94.41%)	122 <sup>a, b</sup> (87.14%)	126 <sup>a, b</sup> (93.33%)	131 <sup>a, b</sup> (86.75%)	150 <sup>a, b</sup> (85.23%)	146 <sup>a, b</sup> (85.38%)	128 <sup>a</sup> (82.05%)	1432 (88.12%)	
<b>Evet</b>	16 <sup>a, b</sup> (8.79%)	20 <sup>a, b</sup> (12.20%)	22 <sup>a, b</sup> (11.64%)	9 <sup>b</sup> (5.59%)	18 <sup>a, b</sup> (12.86%)	9 <sup>a, b</sup> (6.67%)	20 <sup>a, b</sup> (13.25%)	26 <sup>a, b</sup> (14.77%)	25 <sup>a, b</sup> (14.62%)	28 <sup>a</sup> (17.95%)	193 (11.88%)	
<b>Toplam</b>	182 (100.00%)	164 (100.00%)	189 (100.00%)	161 (100.00%)	140 (100.00%)	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	1625 (100.00%)	

**Not:** Satırlardaki farklı harfler, yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma yüzdeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0.05; Bonferroni düzeltmeli z testi).



Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları ve polinom regresyon modeli eğri grafiği ise Şekil 4.8’de sunulmuştur.



Şekil 4.8. Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları ve eğri grafiği

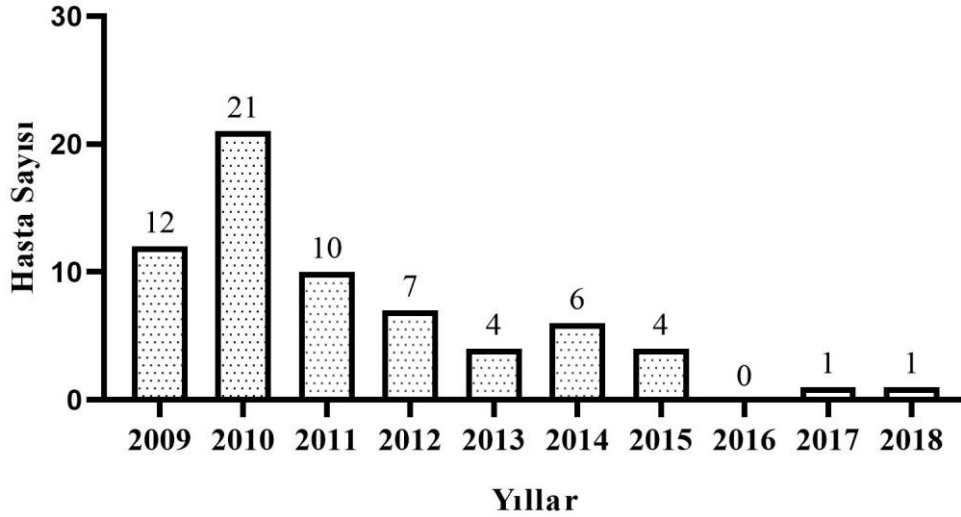
Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları için eğriye ilişkin varyans analizi bulguları Tablo 4.7’de verilmiştir. Bu bulgulara göre ilgili model için açıklıcılık katsayısı 0.45 olarak hesaplanmış ve polinom regresyon modeli istatistiksel olarak önemsiz olarak bulunmuştur ( $p=0.142$ ).

**Tablo 4.7.** Yıllara göre metastatik hastalara RT uygulanma sayıları için eğriye ilişkin varyans analizi tablosu

	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	$p$
Prostat metastaz	Model	267.74	4	66.935	2.8277	0.142
	Artık	118.36	5	23.672		
	Toplam	386.1	9			

#### 4.4. BO Uygulamasına ilişkin Bulgular

İleri evre metastatik 66 hastaya BO (cerrahi kastrasyon) yapılmıştır. Ele alınan yıllara göre BO sayıları Şekil 4.9’da verilmiştir. Bu verilere göre BO en fazla 2010 yılında 21 hastaya uygulanmış iken, 2016 yılında hiçbir hastaya uygulanmamıştır.



Şekil 4.9. Yıllara göre BO uygulanma sayıları

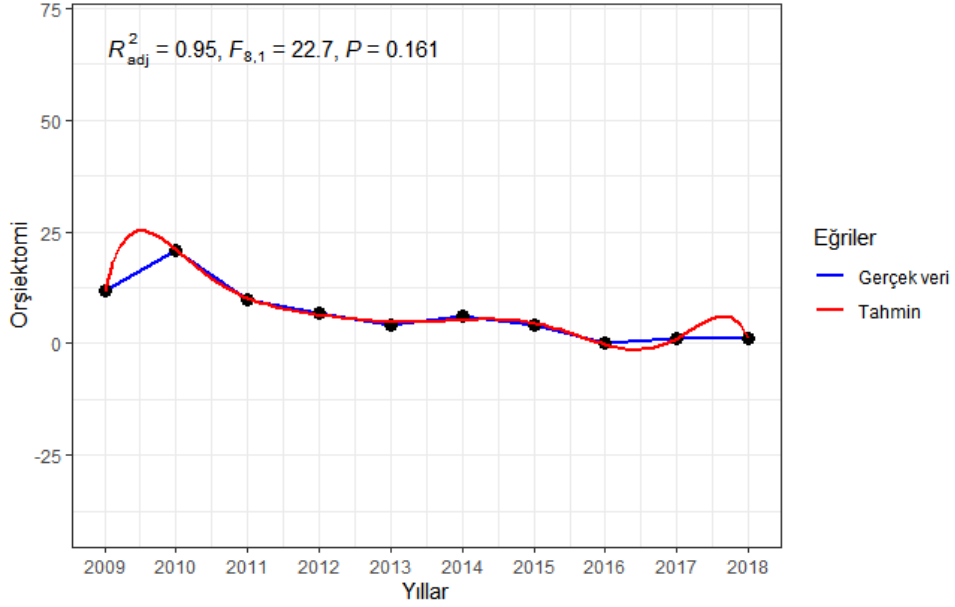
Yıllara göre yapılan BO uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri Tablo 4.8’de gösterilmiştir. İlgili tablo incelendiğinde söz konusu yıllara göre BO sayıları açısından yıllar arasında anlamlı bir fark vardır ( $p<0.001$ ). Çoklu oran karşılaştırma sonuçlarına göre esas alınan 2009 yılı ile 2016 yılı arasında anlamlı farklılık tespit edilmişken ( $p<0.05$ ), diğer yıllar ile arasında önemli farklılık belirlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.8.** Yıllara göre BO uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri

BO	Yıllar										Pearson Ki-Kare	p
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Hayır	170 <sup>a, b</sup> (93.41%)	143 <sup>b</sup> (87.20%)	179 <sup>a, b, c</sup> (94.71%)	154 <sup>a, b, c</sup> (95.65%)	136 <sup>a, b, c</sup> (97.14%)	129 <sup>a, b, c</sup> (95.56%)	147 <sup>a, c</sup> (97.35%)	176 <sup>c</sup> (100.00%)	170 <sup>a, c</sup> (99.42%)	155 <sup>a, c</sup> (99.36%)	1559 (95.94%)	
	12 <sup>a, b</sup> (6.59%)	21 <sup>b</sup> (12.80%)	10 <sup>a, b, c</sup> (5.29%)	7 <sup>a, b, c</sup> (4.35%)	4 <sup>a, b, c</sup> (2.86%)	6 <sup>a, b, c</sup> (4.44%)	4 <sup>a, c</sup> (2.65%)	0 <sup>c</sup> (0.00%)	1 <sup>a, c</sup> (0.58%)	1 <sup>a, c</sup> (0.64%)	66 (4.06%)	
Evet											54.72 <0.001	
Toplam	182 (100.00%)	164 (100.00%)	189 (100.00%)	161 (100.00%)	140 (100.00%)	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	1625 (100.00%)	

Not: Satırlardaki farklı harfler, yıllara göre BO uygulanma yüzdeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0.05; Bonferroni düzeltilmeli z testi).

Yıllara göre BO uygulanma sayıları ve çizilen eğri grafiği Şekil 4.10'da sunulmuştur. Söz konusu polinom regresyon modeli eğrisinin incelenen yıllar ile arasındaki ilişki Şekil 4.10'da ortaya konulmuştur.



**Şekil 4.10.** Yıllara göre BO uygulanma sayıları ve eğri grafiği

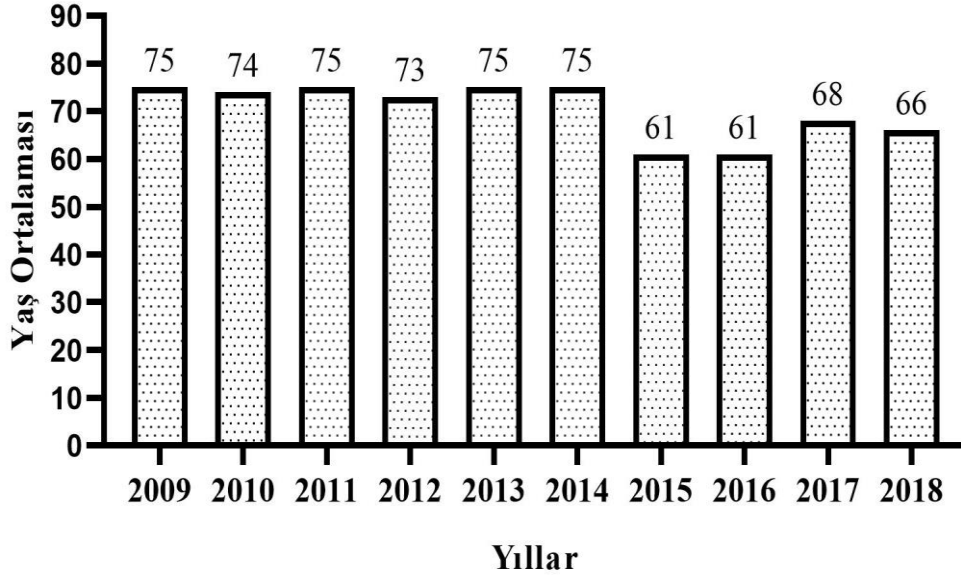
Yıllara göre BO uygulanma sayılarına için polinom regresyon eğrisine ilişkin varyans analizi bulguları Tablo 4.9'da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Yıllara göre BO uygulanma sayılarına için polinom regresyon eğrisine ilişkin varyans analizi

	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	<i>p</i>
BO	Model	366.39	8	45.798		
	Artık	2.01	1	2.015	22.729	0.161
	Toplam	368.4	9			

Bu bulgulara göre incelenen polinom regresyon modeline ait açıklayıcılık katsayısı oldukça yüksek olarak elde edilmiştir. Buna karşın, polinomiyal regresyon modeli istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0.161$ ).

Yıllara göre BO yapılan hastaların yaş ortalamaları dağılımı Şekil 4.11’de verilmiştir. Bu verilere göre BO uygulanan hastaların ortalama yaşları  $72.15 \pm 6.85$  (54-82) olarak hesaplandı.

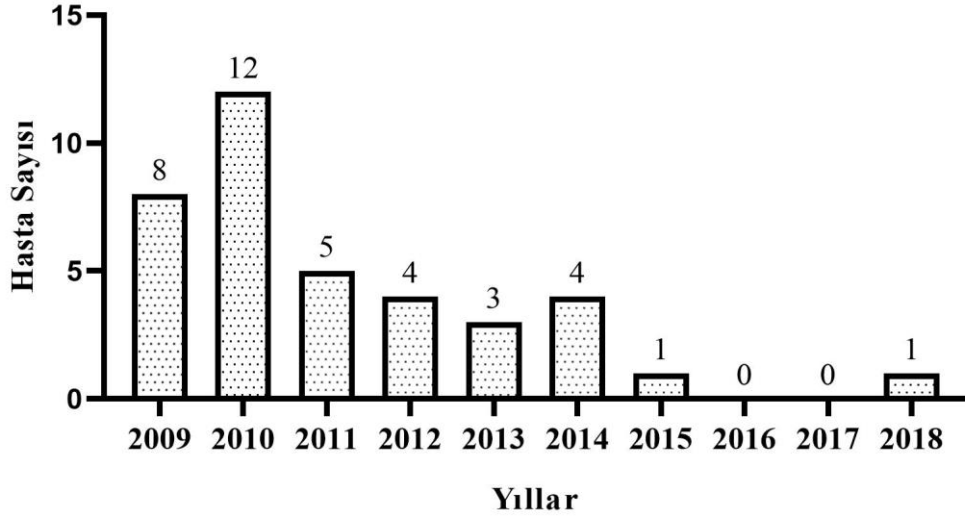


Şekil 4.11. Yıllara göre BO yapılan hastaların yaş ortalamaları

Şekil 4.11. incelendiğinde BO yapılan hastaların yıllara göre en yüksek yaş ortalaması 75 iken, en küçük yaş ortalaması ise 61 idi.

#### 4.5. BO+TUR-P Uygulamasına ilişkin Bulgular

BO uygulanan hastaların 38 tanesinde aynı zamanda alt üriner sistem semptomları da olduğu için aynı seansta TUR-P işlemi de yapılmıştır. Yıllara göre BO+TUR-P uygulanan hasta sayıları Şekil 4.12’de gösterilmiştir. BO+TUR-P uygulanan hasta sayısı 2010 yılında 12 iken, 2016 ve 2017 yıllarında ise hiçbir hastaya yapılmamıştır.



**Şekil 4.12.** Yıllara göre BO+TUR-P uygulanan hasta sayıları

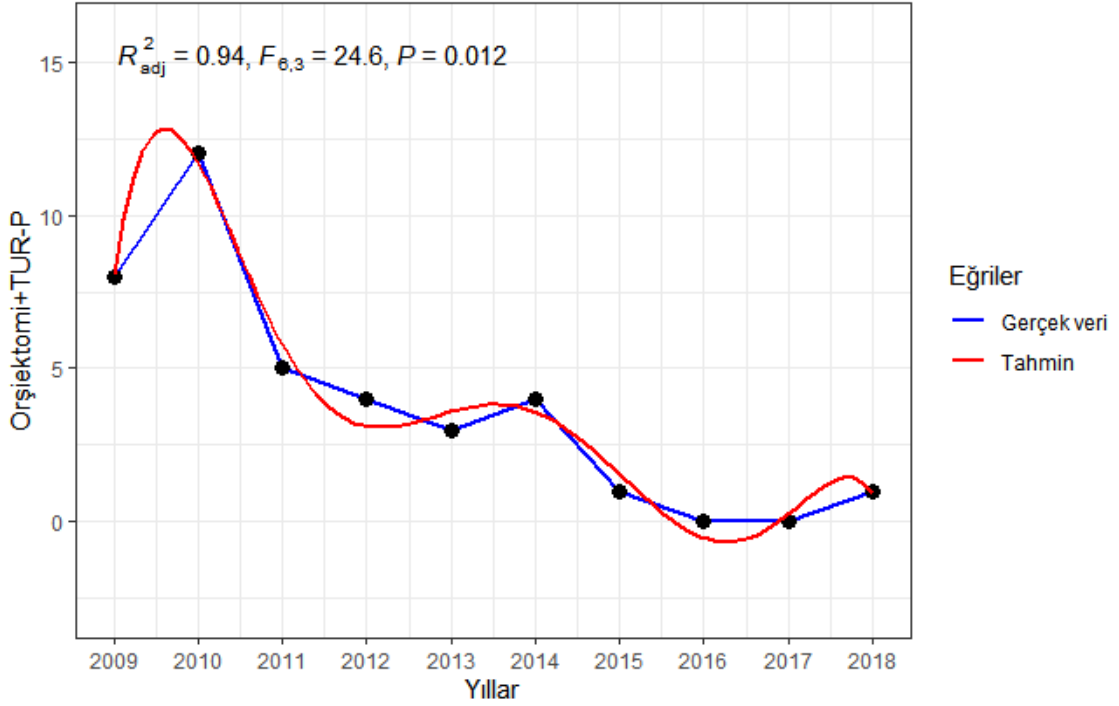
Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri Tablo 4.10’da gösterilmiştir. BO+TUR-P uygulanma yüzdelerinin yıllar arası karşılaştırmalarına ait detaylı bilgiler Tablo 4.10’da sunulmuştur.

**Tablo 4.10.** Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri

BO+TUR-P	Yıllar										Toplam	P
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Uygulanmadı	174 <sup>a, b</sup> (95.60%)	152 <sup>b</sup> (92.68%)	184 <sup>a, b</sup> (97.35%)	157 <sup>a, b</sup> (97.52%)	137 <sup>a, b</sup> (97.86%)	131 <sup>a, b</sup> (97.04%)	150 <sup>a, b</sup> (99.34%)	176 <sup>a</sup> (100.00%)	171 <sup>a</sup> (100.00%)	155 <sup>a, b</sup> (99.36%)	1587 (97.66%)	
Uygulandı	8 <sup>a, b</sup> (4.40%)	12 <sup>b</sup> (7.32%)	5 <sup>a, b</sup> (2.65%)	4 <sup>a, b</sup> (2.48%)	3 <sup>a, b</sup> (2.14%)	4 <sup>a, b</sup> (2.96%)	1 <sup>a, b</sup> (0.66%)	0 <sup>a</sup> (0.00%)	0 <sup>a</sup> (0.00%)	1 <sup>a, b</sup> (0.64%)	38 (2.34%)	
<b>Toplam</b>	182 (100.00%)	164 (100.00%)	189 (100.00%)	161 (100.00%)	140 (100.00%)	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	1625 (100.00%)	

**Not:** Satırlardaki farklı harfler, yıllara göre BO+TUR-P uygulanma yüzdelerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılığını ifade etmektedir (p<0.05; Bonferroni düzeltilmeli z testi).

Yıllara göre BO+TUR-P tedavisi açısından anlamlı bir fark vardır ( $p < 0.05$ ). Ancak çoklu oran karşılaştırma sonuçlarına göre BO+TUR-P tedavisi yapılma durumu için temel alınan 2009 yılı ile sadece 2016 yılı arası anlamlı fark varken, diğer yıllar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p > 0.05$ ). Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayıları ve polinom regresyon modeline ait eğri grafiği Şekil 4.13’de verilmiştir.



Şekil 4.13. Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayıları ve eğri grafiği

Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayılarına için oluşturulan eğriye ilişkin varyans analizi bulguları ise Tablo 4.11’de verilmiştir. Bu bulgular yorumlandığında polinom regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.012$ ). Ancak ilgili polinom regresyon modeli için hesaplanan açıklayıcılık katsayısı oldukça yüksek (0.94) olarak elde edilmiştir.



**Tablo 4.11.** Yıllara göre BO+TUR-P uygulanma sayılarına için oluşturulan eğriye ilişkin varyans analizi tablosu

	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Orşiektomi+TUR-P	Model	128.979	6	21.4964		
	Artık	2.621	3	0.8738	24.602	0.012
	Toplam	131.6	9			

Ayrıca söz konusu polinom regresyon katsayılarına ilişkin bilgiler Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.12.** Polinom regresyon katsayılarına ilişkin bilgiler

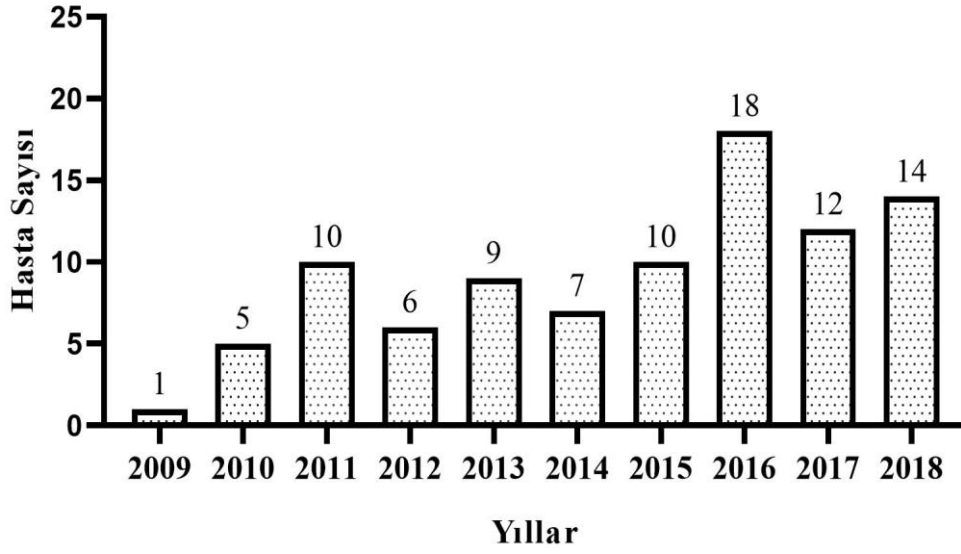
Katsayılar	Tahmin	Standart Hata	t-Değeri	p değeri
<b>Kesim</b>	3.8	0.2956	12.8553	<b>0.001</b>
<b>1</b>	-9.9087	0.9348	-10.6002	<b>0.0018</b>
<b>2</b>	2.6112	0.9348	2.7934	0.0682
<b>3</b>	1.4035	0.9348	1.5014	0.2302
<b>4</b>	-0.8602	0.9348	-0.9202	0.4253
<b>5</b>	3.3657	0.9348	3.6006	<b>0.0367</b>
<b>6</b>	-3.1529	0.9348	-3.373	<b>0.0433</b>

İlgili bulgulara göre polinom regresyon modelinin kesim, 1., 5. ve 6. dereceden katsayıları istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Bu durumda polinom regresyon modeli aşağıdadır.

$$Orşiektomi + TUR - P = 3.8 - 9.9087 * Yıl + 3.3657 * Yıl^5 - 3.1529 * Yıl^6$$

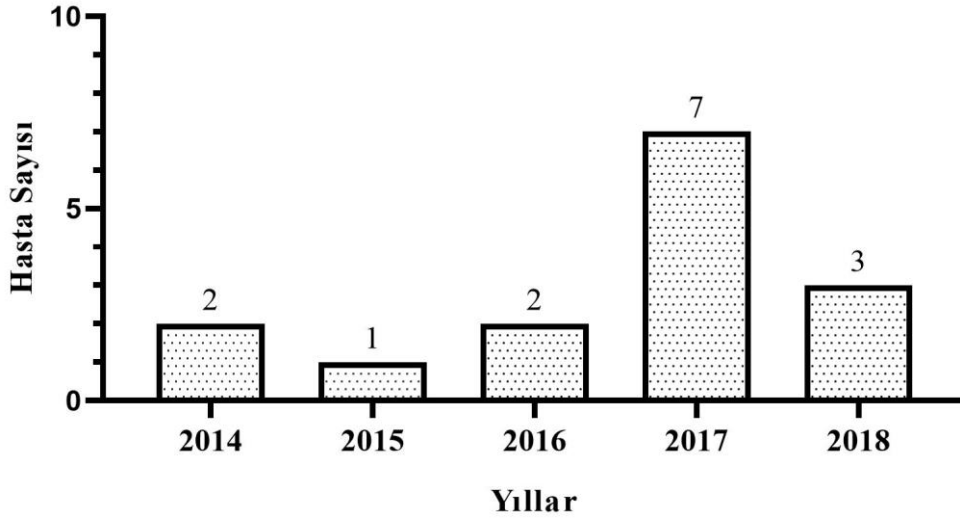
#### 4.6. Kemoterapi Uygulamasına İlişkin Bulgular

Hormana dirençli PCa hastalarının 111’ine kemoterapi başlandı. Hastaların 92’sine Dosetaksiel, 15’ine Kabazitaksiel uygulanmıştır. Ayrıca, 4 hastaya ilişkin klinik verilerin tam olmaması nedeniyle bu bireyler çalışmaya alınmamıştır. Dosetaksiel uygulanan hastaların yıllara göre dağılımı Şekil 4.14’te gösterildi. Dosetaksiel uygulanma sayısı en fazla 2016 yılında 18 iken, en az 2009 yılında bir hastaya yapılmıştır.



**Şekil 4.14.** Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayıları

Hormona dirençli PCa hastalarına başlanılan taksan tabanlı kemoterapinin 15'ine ise Kabazitaksel verildi. Kabazitaksel alan hastaların yıllara göre sayıları ise Şekil 4.15'te verilmiştir. Kabazitaksel uygulanma sayıları incelendiğinde en fazla 2017 yılında 7 hastaya yapılmış iken, en az 2015 yılında bir hastaya uygulanmıştır.



**Şekil 4.15.** Yıllara göre kabazitaksel uygulanma sayıları

Yıllara göre Dosetaksel uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri ise Tablo 4.13'te ifade edilmiştir. 2009-2018 yılları arasında Dosetaksel uygulanmayan hasta sayısı 1.533 iken, uygulanan hasta sayısı ise 92 olmuştur.

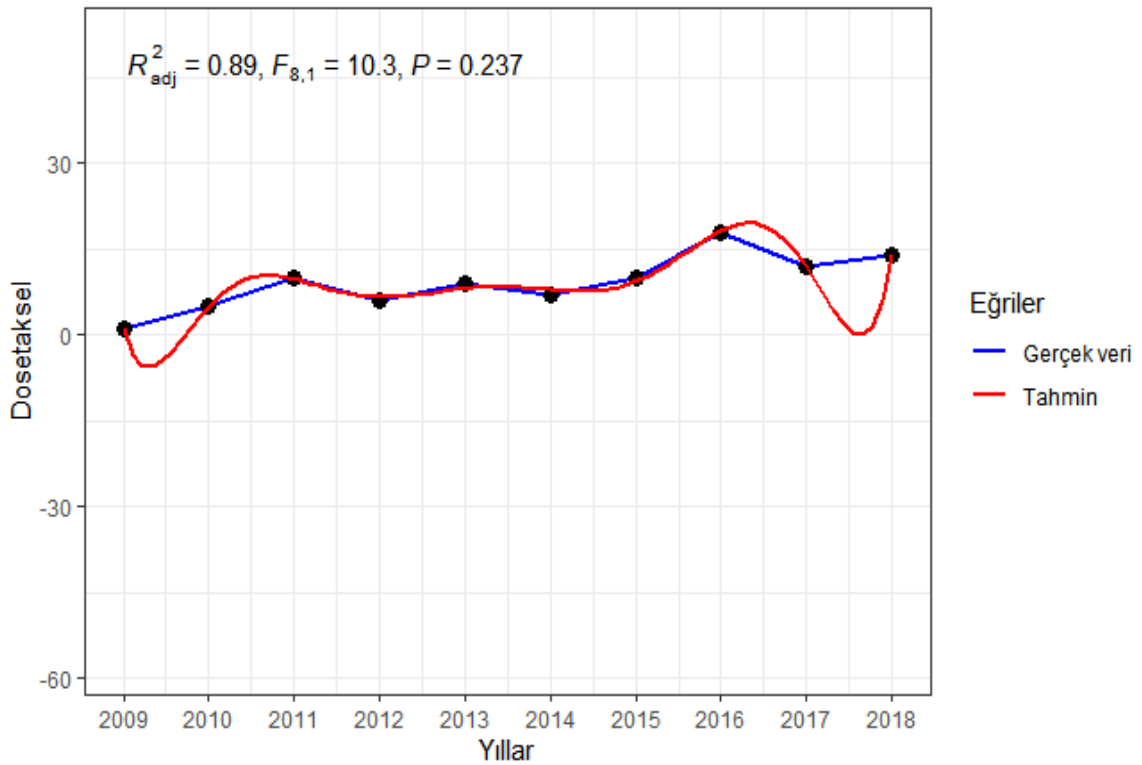
**Tablo 4.13.** Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri

Dosetaksel	Yıllar										Pearson Ki-Kare	p
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Hayır	181 <sup>a</sup> (99.45%)	159 <sup>a,b</sup> (96.95%)	179 <sup>a,b</sup> (94.71%)	155 <sup>a,b</sup> (96.27%)	131 <sup>a,b</sup> (93.57%)	128 <sup>a,b</sup> (94.81%)	141 <sup>a,b</sup> (93.38%)	158 <sup>b</sup> (89.77%)	159 <sup>a,b</sup> (92.98%)	142 <sup>b</sup> (91.03%)	1533 (94.34%)	
Evet	1 <sup>a</sup> (0.55%)	5 <sup>a,b</sup> (3.05%)	10 <sup>a,b</sup> (5.29%)	6 <sup>a,b</sup> (3.73%)	9 <sup>a,b</sup> (6.43%)	7 <sup>a,b</sup> (5.19%)	10 <sup>a,b</sup> (6.62%)	18 <sup>b</sup> (10.23%)	12 <sup>a,b</sup> (7.02%)	14 <sup>b</sup> (8.97%)	92 (5.66%)	
<b>Toplam</b>	182 (100.00%)	164 (100.00%)	189 (100.00%)	161 (100.00%)	140 (100.00%)	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	1625 (100.00%)	

**Not:** Satırlardaki farklı harfler, dosetaksel uygulanma yüzdeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0.05; Bonferroni düzeltilmeli z testi).

Yıllara göre dosetaksel tedavisi uygulanması açısından anlamlı bir fark vardır ( $p=0.005$ ). Çoklu oran karşılaştırma sonuçlarına göre dosetaksel tedavisi uygulanması bakımından temel alınan 2009 yılı ile 2015, 2016 ve 2018 yılları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ). Diğer yıllar arası oran karşılaştırmalarına ait detaylar Tablo 4.13'te belirtilmiştir.

Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayıları ve polinom regresyon eğri grafiği Şekil 4.16'da gösterilmiştir. Dosetaksel uygulanma sayılarının tahmini için elde edilen modele ait açıklayıcılık katsayısı 0.89 olarak hesaplanmıştır.



**Şekil 4.16.** Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayıları ve ilgili eğri grafiği

Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayılarına için polinom regreyon modeli eğrisine ilişkin varyans analizi bulguları Tablo 4.14'te verilmiştir.

**Tablo 4.14.** Yıllara göre dosetaksel uygulanma sayılarına için polinom regreyon modeli eğrisine ilişkin varyans analizi tablosu

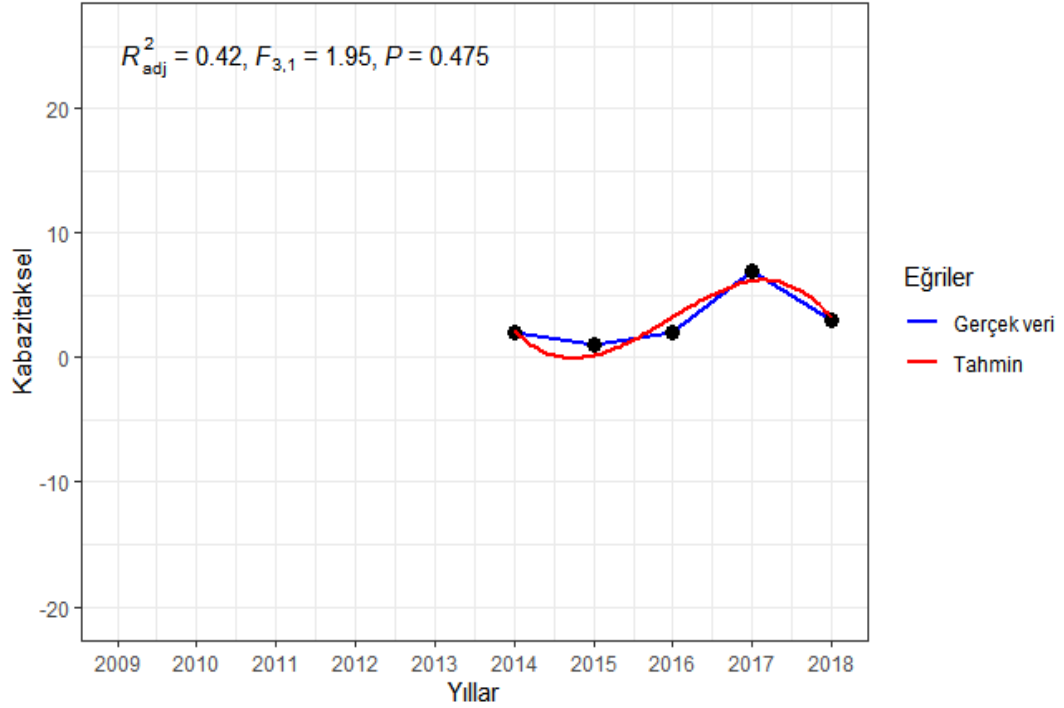
	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	p
Dosetaksel	Model	207.08	8	25.8851		
	Artık	2.52	1	2.5195	10.274	0.237
	Toplam	209.6	9			

Bu bulgulara göre kestirilen polinomial regresyon modeli dosetaksel uygulanma sayıları için istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0.237$ ). Yıllara göre kabazitaksel uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri ise Tablo 4.15’te ifade edilmiştir.

**Tablo 4.15.** Yıllara göre kabazitaksel uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri

Kabazitaksel	Yıllar						Pearson Ki-Kare	p
	2014	2015	2016	2017	2018	Toplam		
Hayır	133 (98.52%)	150 (99.34%)	174 (98.86%)	164 (95.91%)	153 (98.08%)	774 (98.10%)	6.33	0.176
Evet	2 (1.48%)	1 (0.66%)	2 (1.14%)	7 (4.09%)	3 (1.92%)	15 (1.90%)		
Toplam	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	789 (100.00%)		

Yıllara göre kabazitaksel uygulanma yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ( $p=0.176$ ). Yıllara göre kabazitaksel uygulanma sayıları ve polinom regresyon modeli eğri grafiği Şekil 4.17’de verilmiştir. Söz konusu polinom regresyon modelinin açıklayıcılık katsayısı 0.42 olarak hesaplanmıştır.



**Şekil 4.17.** Kabazitaksel uygulanma sayıları ve polinom regresyon modeli eğri grafiği

Yıllara göre kabazitaksel uygulanma sayılarına için öngörülen eğriye ilişkin varyans analizi bulguları ise Tablo 4.16’da verilmiştir.

**Tablo 4.16.** Kabazitaksel uygulanma sayılarına için eğriye ilişkin varyans analizi tablosu

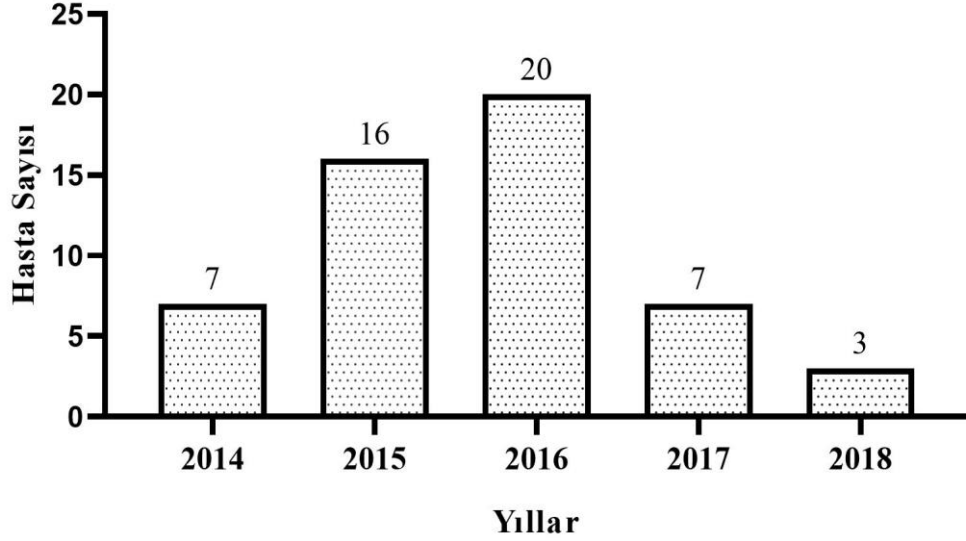
	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	<i>p</i>
Kabazitaksel	Model	18.7857	3	6.2619		
	Artık	3.2143	1	3.2143	1.9481	0.475
	Toplam	22	4			

Yıllara göre kabazitaksel uygulanma sayıları için eğriye ilişkin varyans analizi tablosu incelendiğinde, polinomiyal regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu tespit edildi ( $p=0.475$ ).

#### 4.7. Abirateron Uygulamasına ilişkin Bulgular

Bu çalışma çerçevesinde ele alınan yıllara göre abirateron kullanan hasta sayıları Şekil 4.18’de verilmiştir. Bu kapsamda toplam abirateron kullanan hasta sayısı 53 idi. En

yüksek abirateron kullanan hasta sayısı 2016 yılında 20 iken, en düşük 2018 yılında 3 olarak gerçekleşmiştir.



**Şekil 4.18. Yıllara göre abirateron kullanan hasta sayıları**

Yıllara göre abirateron kullanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri ise Tablo 4.17’de ifade edilmiştir. Bu çerçevede abirateron tedavisi başlanılan 2014-2018 yılları arasında abirateron kullanmayanların toplam sayısı 736’dır.

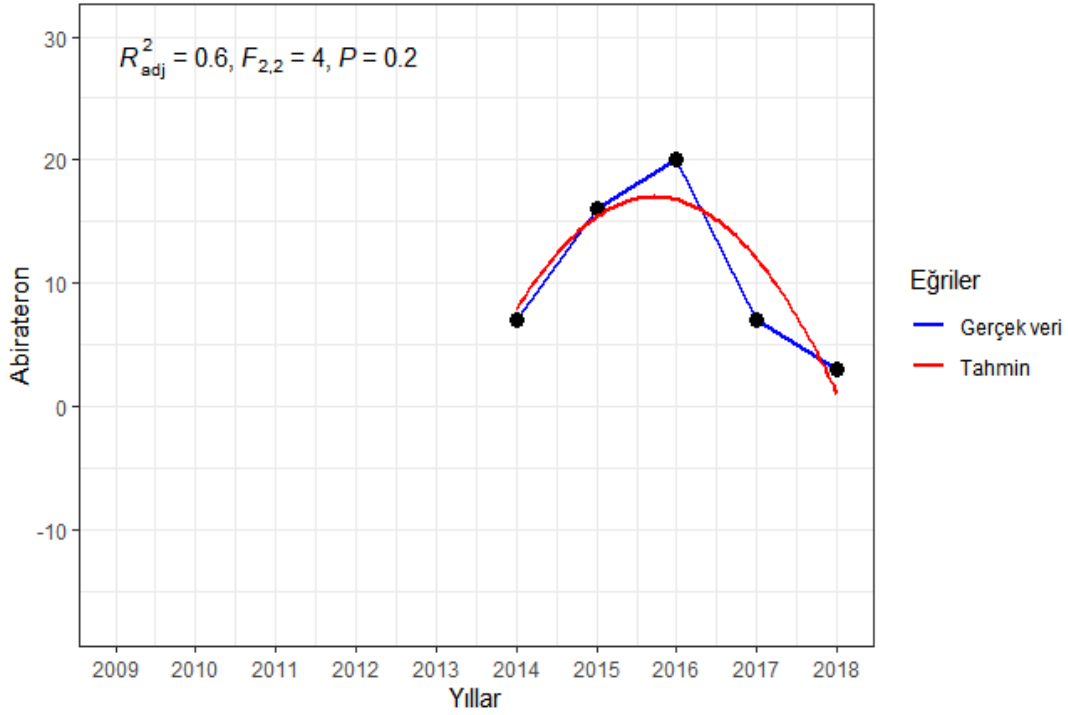
**Tablo 4.17. Abirateron uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri**

Abirateron	Yıllar						Pearson Ki-Kare	<i>p</i>
	2014	2015	2016	2017	2018	Toplam		
Hayır	128 <sup>a, b</sup> (94.81%)	135 <sup>b</sup> (89.40%)	156 <sup>b</sup> (88.64%)	164 <sup>a, b</sup> (95.91%)	153 <sup>a</sup> (98.08%)	736 (93.28%)	17.79	0.0014
Evet	7 <sup>a, b</sup> (5.19%)	16 <sup>b</sup> (10.60%)	20 <sup>b</sup> (11.36%)	7 <sup>a, b</sup> (4.09%)	3 <sup>a</sup> (1.92%)	53 (6.72%)		
Toplam	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	789 (100.00%)		

**Not:** Satırlardaki farklı harfler, yıllara göre abirateron uygulanma yüzdeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ; Bonferroni düzeltmeli z testi).

Surrenal glandda CYP17 enzimini inhibe eden abirateron tedavisi ise 2014 yılından itibaren verilmiştir. İncelenen yıllara göre abirateron tedavisi sayıları; 2014’te 7, 2015’te

16, 2016'da 20, 2017'de 7 ve 2018'de 3 olmuştur. Abirateron tedavisi açısından yıllar arasında anlamlı bir fark vardır ( $p < 0.05$ ). Ancak çoklu oran karşılaştırma sonuçlarına göre abirateron kullanımı için 2014 yılı temel alındığında 2015 ve 2016 yılları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Yıllara göre abirateron uygulanma sayıları ve polinom regresyon eğrisi grafiği Şekil 4.19'da ifade edilmiştir.



**Şekil 4.19.** Abirateron uygulanma sayıları ve eğri grafiği

Yıllara göre Abirateron uygulanma sayılarına için polinom regresyon eğrisine ilişkin varyans analizi bulguları ise Tablo 4.18'de sunulmuştur. Bu bulgulara göre polinom regresyon modeli için hesaplanan açıklayıcılık katsayısı 0.60 olup, bu model istatistiksel olarak önemsizdir ( $p=0.200$ ).

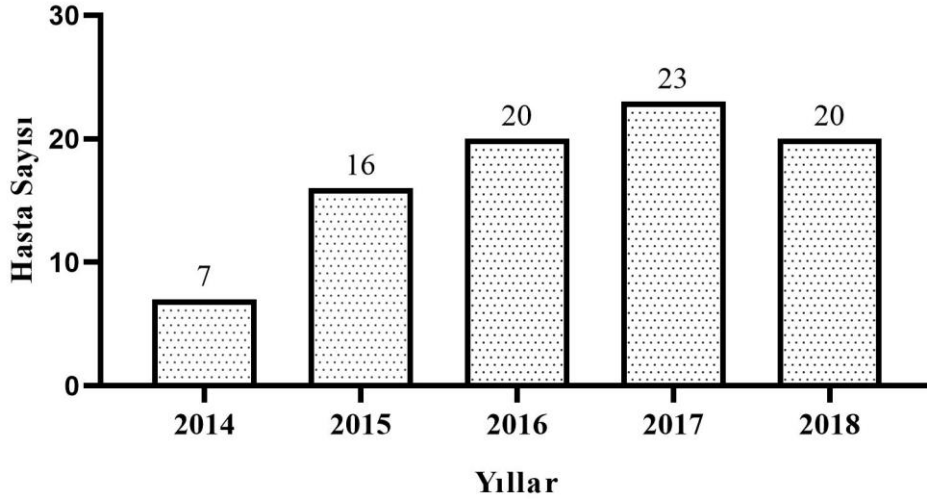
**Tablo 4.18.** Abirateron uygulanma sayılarına için polinom regresyon eğrisine ilişkin varyans analizi

	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	$p$
Abirateron	Model	160.971	2	80.486		
	Artık	40.229	2	20.114	4.0014	0.200
	Toplam	201.2	4			



#### 4.8. Enzalutamid Uygulamasına ilişkin Bulgular

2004-2018 yılları toplam enzalutamid kullanım sayısı 86 olarak elde edildi. Yıllara göre enzalutamid kullanım sayıları Şekil 4.20’de ifade edilmiştir. Buna göre en fazla enzalutamid uygulanan tedavi sayısı 2017 yılında 23 olmuştur. En az enzalutamid uygulanan tedavi sayısı ise 2014 yılında 7 olarak görülmüştür.



Şekil 4.20. Yıllara göre Enzalutamid Uygulanma Sayıları

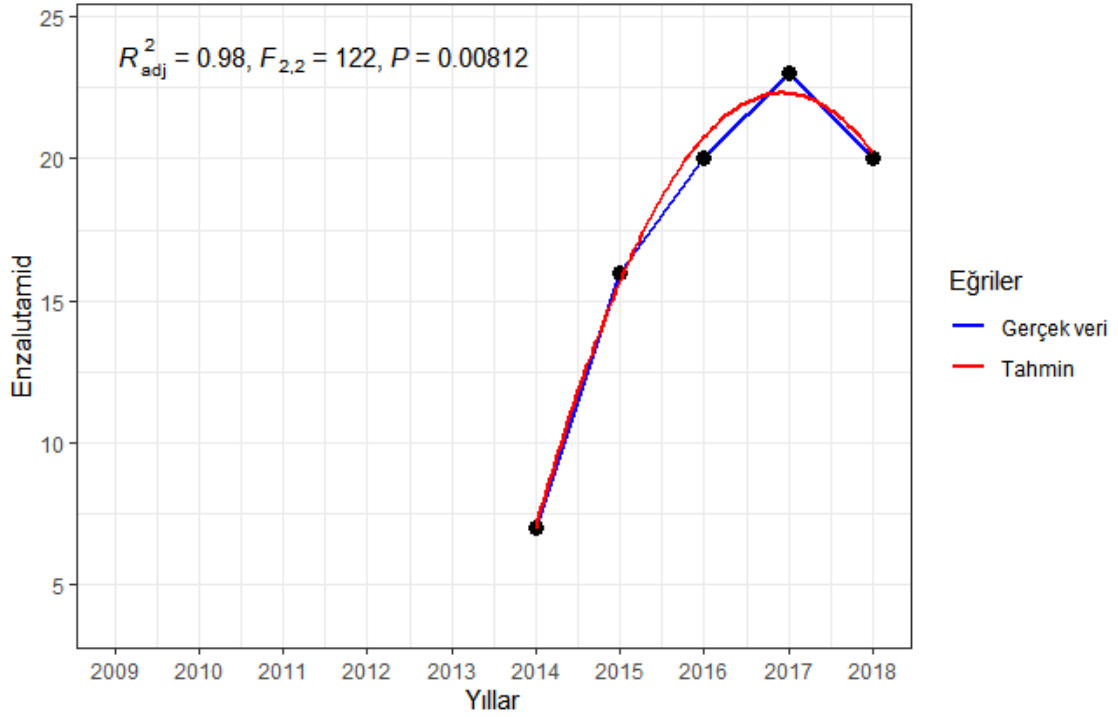
Enzalutamid tedavisi görenlerin yıllara göre uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri Tablo 4.19’da verilmiştir. 2014 ile 2018 yılları arasında enzalutamid kullanmayan toplam hasta sayısı 703 olarak gözlemlendi.

Tablo 4.19. Enzalutamid uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri

Enzalutamid	Yıllar					Toplam	Pearson Ki-Kare	p
	2014	2015	2016	2017	2018			
Hayır	128 (94.81%)	135 (89.40%)	156 (88.64%)	148 (86.55%)	136 (87.18%)	703 (89.10%)	6.33	0.176
Evet	7 (5.19%)	16 (10.60%)	20 (11.36%)	23 (13.45%)	20 (12.82%)	86 (10.90%)		
Toplam	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	789 (100.00%)		

Enzalutamid tedavisinin kullanımı açısından yıllar arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p=0.17$ ). Yeni nesil androjen reseptör blokleri olan enzalutamid ise ilk olarak 2014 yılında

uygulanmıştır. Yıllara göre prostat enzalutamid uygulanma sayıları ve oluşturulan polinom regresyon modeline ilişkin eğri grafiği Şekil 4.21’de ifade edilmiştir.



Şekil 4.21. Yıllara göre enzalutamid uygulanma sayıları ve eğri grafiği

Yıllara göre enzalutamid uygulanma sayıları için eğriye ilişkin varyans analizi bulguları Tablo 4.20’de verilmiştir. Bu bulgulara göre polinomial regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.008$ ). Ayrıca, incelenen modele ait açıklayıcılık katsayısı değeri ise 0.98 olmuştur.

**Tablo 4.20.** Yıllara göre enzalutamid uygulanma sayılarına için polinom regresyon modeline ilişkin varyans analizi sonuçları

	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	<i>p</i>
Enzalutamid	Model	153.543	2	76.771		
	Artık	1.257	2	0.629	122.14	0.008
	Toplam	154.8	4			

Yıllara göre enzalutamid uygulanma sayıları için kestirilen polinom regresyon modeli katsayılarına ait bulgular Tablo 4.21’de verilmiştir.

**Tablo 4.21.** Enzalutamid sayıları polinom regresyon modeli katsayılarına ilişkin bilgiler

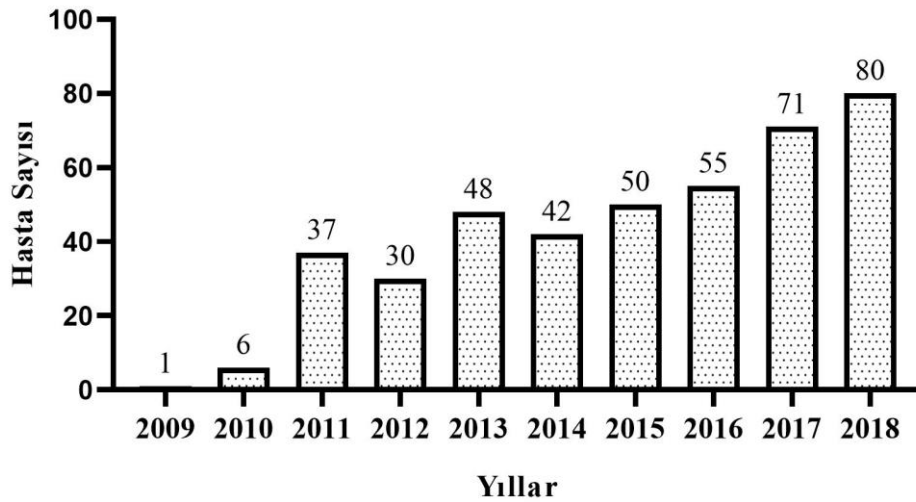
Katsayılar	Tahmin	Standart Hata	t-Değeri	p değeri
<b>Kesim</b>	17.2	0.3546	48.5105	<b>&lt;0.001</b>
<b>1</b>	10.4355	0.7928	13.1624	<b>0.0057</b>
<b>2</b>	-6.6815	0.7928	-8.4275	<b>0.0138</b>

İlgili bulgulara göre polinom regresyon modelinin kesim, 1., ve 2. dereceden katsayıları istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ) ve ilgili polinom regresyon modeli aşağıdadır.

$$\text{Enzalutamid} = 17.2 - 10.4355 * \text{Yıl} - 6.6815 * \text{Yıl}^2$$

#### 4.9. Bikalutamid Uygulamasına İlişkin Bulgular

Bikalutamid kullanan toplam hasta sayısı 2009-2018 yılları için 420 olmuştur. 2009 ile 2018 yıllarına göre bikalutamid sayıları ise Şekil 4.22’de verilmiştir. Bikalutamid uygulanan hasta sayıları en fazla 2018 yılında 80 ve en az ise 2009 yılında bir olarak gerçekleşmiştir.



**Şekil 4.22.** Yıllara göre bikalutamid uygulanan hasta sayıları

Yıllara göre bikalutamid uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri ise Tablo 4.22’de ifade edilmiştir. Bu kapsamda bikalutamid kullanmayan toplam hasta sayısı ilgili yıllarda 1205 olarak saptanmıştır.

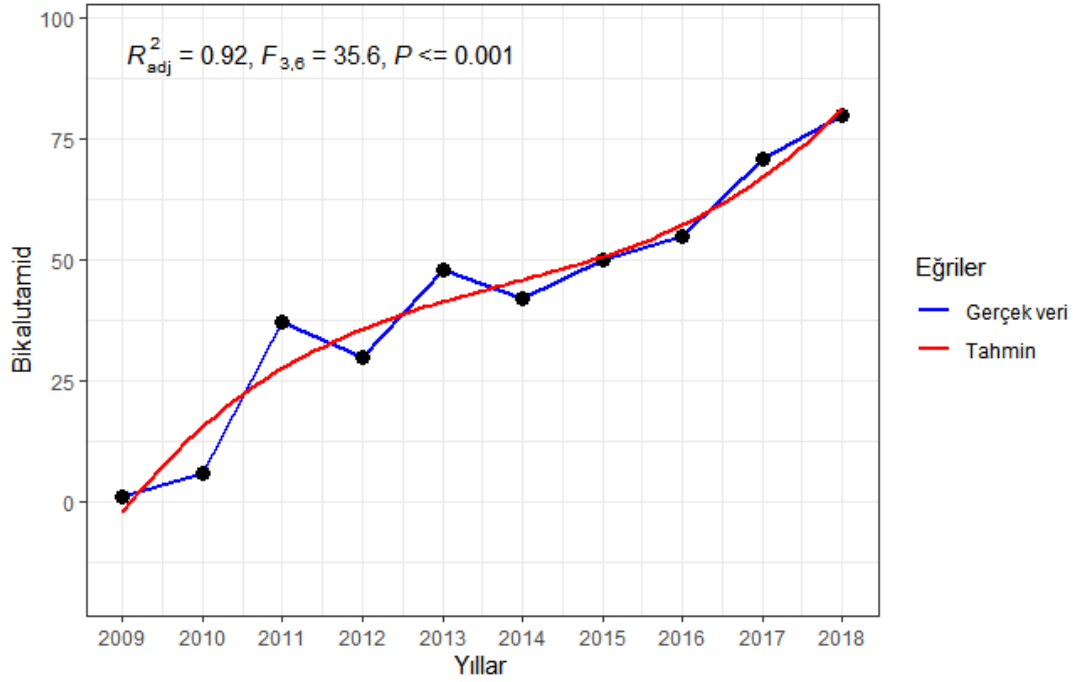


**Tablo 4.22.** Bikalutamid uygulanma sayıları, yüzdeleri ve ki-kare istatistikleri

Bikalutamid	Yıllar										Toplam	Pearson Ki-Kare	p
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018			
<b>Hayır</b>	181 <sup>a</sup> (99.45%)	158 <sup>a</sup> (96.34%)	152 <sup>b</sup> (80.42%)	131 <sup>b</sup> (81.37%)	92 <sup>b, c, d</sup> (65.71%)	93 <sup>b, d</sup> (68.89%)	101 <sup>b, c, d</sup> (66.89%)	121 <sup>b, d</sup> (68.75%)	100 <sup>c, d</sup> (58.48%)	76 <sup>c</sup> (48.72%)	1205 (74.15%)		
<b>Evet</b>	1 <sup>a</sup> (0.55%)	6 <sup>a</sup> (3.66%)	37 <sup>b</sup> (19.58%)	30 <sup>b</sup> (18.63%)	48 <sup>b, c, d</sup> (34.29%)	42 <sup>b, d</sup> (31.11%)	50 <sup>b, c, d</sup> (33.11%)	55 <sup>b, d</sup> (31.25%)	71 <sup>c, d</sup> (41.52%)	80 <sup>c</sup> (51.28%)	420 (25.85%)		
<b>Toplam</b>	182 (100.00%)	164 (100.00%)	189 (100.00%)	161 (100.00%)	140 (100.00%)	135 (100.00%)	151 (100.00%)	176 (100.00%)	171 (100.00%)	156 (100.00%)	1625 (100.00%)		

**Not:** Satırlardaki farklı harfler, bikalutamid uygulanma yüzdeleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir (p<0.05; Bonferroni düzeltilmeli z testi).

Yıllara göre bikalutamid tedavisi uygulanması açısından anlamlı bir fark vardır ( $p < 0.001$ ). Çoklu oran karşılaştırma sonuçlarına göre 2009 yılı temel alındığı zaman 2010-2018 yılları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ). Yıllara göre bikalutamid uygulanma sayıları ve polinom regresyon modeli grafiği Şekil 4.23'te verilmiştir.



Şekil 4.23. Bikalutamid uygulanma sayıları ve polinom regresyon modeli grafiği

İlgili polinom regresyon modeli için açıklayıcılık katsayısı değeri 0.92 olarak tahminlenmiştir. Yıllara bikalutamid uygulanma sayıları için oluşturulan polinom regresyon modeline ilişkin varyans analizi bulguları ise Tablo 4.23'de verilmiştir. Bu bulgulara göre polinomiyal regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ).

Tablo 4.23. Yıllara göre bikalutamid uygulanma sayılarına için eğriye ilişkin varyans analizi tablosu

	Değişim kaynağı	Kareler toplamı	Serbestlik derecesi	Kareler ortalaması	F	<i>p</i>
<b>Bikalutamid</b>	<b>Model</b>	5397.1	3	1799.04		
	<b>Artık</b>	302.9	6	50.48	35.638	<0.001
	<b>Toplam</b>	5700	9			

Yıllara bikalutamid uygulanma sayıları için oluşturulan polinom regresyon modeli katsayılarına ilişkin bulgular Tablo 4.24'te belirtilmiştir.

**Tablo 4.24.** Bikalutamid uygulaması için oluşturulan polinom regresyon modeli katsayılarına ilişkin bilgiler

<b>Katsayılar</b>	<b>Tahmin</b>	<b>Standart Hata</b>	<b>t-Değeri</b>	<b>p değeri</b>
<b>Kesim</b>	42	2.2468	18.6934	<b>&lt;0.001</b>
<b>1</b>	72.1131	7.105	10.1497	<b>&lt;0.001</b>
<b>2</b>	-4.526	7.105	-0.637	0.5476
<b>3</b>	13.2789	7.105	1.869	0.1108

İlgili bulgulara göre polinomial regresyon modelinin kesim ve 1. dereceden katsayıları istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Buna karşın ikinci ve üçüncü derecede katsayılar anlamsızdır ( $p > 0.05$ ). İstatistiksel olarak önemli olan katsayıları içeren ilgili polinom regresyon modeli aşağıdadır.

$$Bikalutamid = 42 + 72.1131 * Yıl$$

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Hastalık Evresine Göre Tedavi Seçenekleri

Son yıllarda tedavi seçenekleri oldukça çeşitlenmiş olan PCa hastalarına tedavi planlanırken hastanın yaşı, yaşam beklentisi, sosyoekonomik düzeyi ve hastalığın evresi ile risk düzeyine göre planlama yapılmaktadır.

#### 5.1.1. Düşük Riskli PCa Hastaları

Bu hasta grubunda aktif izlem tedavi alternatiflerinin başında gelir. Aktif İzlemede esas amaç hastaların gereksiz ağır tedaviden korunmasıdır. Aktif izlem üzerine yoğunlaşmış bir araştırma olan DETECTIVE (Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer) çalışması bizlere belirgin bir yol haritası çizmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarında da belirtildiği üzere aktif izleme ana dâhil edilme kriterleri; ISUP-1, evre T1c veya T2a, PSA<10 ng/mL ve PSA dansitesi <0.15 ng/mL olarak belirlenmiştir (114). Bunun dışındaki kriterler üzerinde net bir görüş birliği bulunmamaktadır (115). ISUP 2 hastalıkta ise PSA<10 ng/mL ve T2a altındaki evrelerde ertelenmiş tedavi olarak uygulanabilir. Ancak bu hastalara 6-12 ay sonrasında tekrar biyopsi yapılmalıdır (115). ISUP 3 evre hastalar ise bu gruba alınmamalıdır (116). Bu tedavi grubuna alınacak hastalara genellikle doğrulama biyopsisi önerilmektedir. Ancak MRI kılavuzluğunda alınan biyopsilerde doğrulamaya gerek yoktur. Yeni çekilen MRI görüntülerinde yeni lezyon varsa tekrar evreleme amacıyla biyopsi yapılmalıdır (117).

Aktif izlemede takip stratejisi olarak senede bir defa DRM, en az 6 ayda bir PSA kontrolü ve tekrar biyopsileri şeklindedir (114). Aralıklı MRI çekimi veya tekrar biyopsilerinin süresi hakkında herhangi bir görüş birliği oluşmamıştır (114).

Hastaların ancak %10'u aktif izlem hastası olarak devam etmekte ve sonunda bekle gör tedavisine dönmektedir. Diğerleri ya tekrar biyopsilerinde evre atlamıştır ya da hasta istemi ile aktif tedaviye geçilmiştir (114, 118). PSA progresyonu ile direkt aktif tedaviye geçmek yerine yeni MRI veya tekrar biyopsi yapılması önerilmektedir. Eğer MRI'da yeni lezyon görülürse aktif tedavi öncesi tekrar biyopsi alınması gerekmektedir. DRM bulgularında da değişiklik olması tekrar biyopsi alınması için endikasyondur. Ancak histopatolojik olarak tedaviyi değiştirme kriterleri belirlenememiştir (114).



Çalışmamız dâhilinde aktif izlem düşünülen hasta grubunun akıbeti net olarak değerlendirilemediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Ülkemizde aktif izlem tedavisi pek tercih edilmemektedir. Kanserin ilerleme endişesi, küratif tedavi aşamasının kaçırılacağı korkusu bu tedavi alternatifinden uzaklaştırmaktadır. Ayrıca hâlihazırda ülkemizdeki sosyal güvenlik kurumlarının tedavinin her aşamasının mali yükünü karşılaması hastalar için maliyet hesabı yapmadan tercih şansı oluşturmaktadır. Yine ülkemizin sağlık hizmetlerinde uygulanan performans sistemi bu hasta grubunun ileri tedaviye yönlendirilmesi ihtimalini de doğurmuştur.

### **5.1.2. Orta Riskli PCa Hastaları**

**Aktif İzlem:** Yapılan çalışmalar, ASCO (American Society of Clinical Oncology) toplantıları ve DETECTIVE çalışması sonucunda Gleason skoru içerisinde 4 olduğu zaman hastaların kesinlikle bu gruba alınmaması, ISUP 1 hasta grubunda PSA<20 olduğunda sıkı takip altında bu gruba alınabileceği bildirilmiştir (114, 119).

**Cerrahi:** Orta riskli PCa hastalarında RP ile bekle gör tedavisi arasında anlamlı olarak RP yapılan hastalar avantajlıdır. 10 yıldan uzun süreli yaşam beklentisi olan hastalara ilk önerilecek tedavi metodu olmalıdır. Ayrıca lenf nodu invazyon şüphesi %5'ten fazla olan hastalara gLND muhakkak yapılmalıdır (120).

**RT:** Bu hastalara kısa dönem (4-6 ay) ADT tedavisi ile birlikte RT verilmesi önerilmektedir. Eğer ADT kullanmak istemeyen veya komorbiditesi nedeni ile ADT verilemeyen hastalara tek başına yüksek doz EBRT veya brakiterapi ile kombine şekilde verilmesi önerilmektedir (121). Tek başına brakiterapi, ISUP-2 ve pozitif kor sayısı tüm korların 3'te 1'inden azını kapsadığı durumlarda verilebilir. Daha önceden TUR-P geçiren, IPSS skoru iyi olan ve 50 mL'den küçük prostatı olan hastalara düşük dozlu brakiterapi önerilmelidir (62).

Orta risk grubuna HIFU tedavisi konusunda çalışmalar yetersizdir ve bundan dolayı orta riskli hastalara fokal veya tüm glandı etkileyecek şekilde HIFU yapılması önerilmemektedir (108). Monoterapi olarak orta risk grubundaki hastalara ADT verilmesi ise önerilmemektedir (62).

Orta riskli hasta grubunda cerrahi oldukça etkili olmaktadır. Cerrahi olamayan veya tercih etmeyen hastalarda RT alternatif olabilir. Çalışmamızda bu grup PCa hastalarında RT tercih edildiği, özellikle IMRT kullanımının artmasıyla giderek artan oranda RT yapıldığı gözlemlendi.

### **5.1.3. Yüksek Riskli Lokalize PCa Hastaları**

Bu hastalar PSA progresyonu ve metastaz gelişimi için riskli hastalardır ve genellikle ikinci bir tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (122). Yüksek riskli hastaların tedavisi ile ilgili kesin bir şema henüz oluşturulamamıştır (62).

RP düşük tümör volümü olması, sfinkter veya pelvik duvara invazyon şüphesinin olmaması durumunda birincil tedavi veya multimodal tedavinin bir parçası olarak düşünülmelidir. Ayrıca tüm yüksek riskli PCa hastalarına genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (120).

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde çalışma döneminde 155 hastaya RP yapılmıştır. RP şu anda organa sınırlı olan erken evre PCa tedavisinde altın standart olma özelliğini korumaktadır (62).

EBRT: Lokalize yüksek riskli hastalara EBRT ile beraber uzun dönem ADT tedavisi (2-3 yıl) verilmelidir. Çalışmalara göre kısa dönem ADT tedavisinin genel sağ kalıma katkısı bulunmamıştır (123). Ancak lenf nodalarını da içine alacak şekilde genişletilmiş alana RT verilmesinin herhangi bir avantajı görülmemesine karşın klinik olarak uygulanmaktadır (124).

Çalışma hastalarımızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak yüksek riskli PCa hastalarında RP tercih edildiği görüldü.

### **5.1.4. Lokal İleri PCa Hastaları**

Bu hastalarda kesin olarak önerilen bir lokal tedavi bulunmamaktadır. Genellikle lokal tedavilerin sistemik tedaviler ile kombinasyonu önerilmektedir (125).

Bu hastalara cerrahi tedavi multi-modal tedavinin bir parçası olacak şekilde planlanmalı ve kesinlikle lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. Lenf nodu pozitif olduğu bilinen hasta grubunda ise RP veya RT yanında ADT verilmesinin tek başına ADT verilmesine üstün olduğu gösterilmiştir (126).

ADT monoterapi olarak RT alamayan ve RP yapılamayan hastalarda verilebilmektedir. Zamanlaması konusunda çelişkiler olmasına rağmen erken dönemde başlanmasının genel sağ kalımı arttırdığı ancak semptomsuz geçen zamanı etkilemediği gösterilmiştir. Erken ADT'den PSA>50 ng/mL olan ve PSA ikilenme zamanı 1 yılın altında olan hastalar ciddi fayda görmektedir (127).

Çalışma hasta grubumuzda lokal ileri PCa hastalarında son yıllarda cerrahinin daha fazla tercih edildiği gözlemlendi.

### **5.1.5. RP Sonrası Tedavi Gerektiren Hastalar**

Relaps için risk faktörleri: Beş yıllık dönemde RP sonrası ISUP skoru 2 ya da daha fazla olan veya pT3N0 hastalardan cerrahi sınır pozitifliği, kapsül rüptürü veya seminal vezikül invazyonu olması nüks riskini %50 oranında arttırmaktadır (128). N1 hastalarda ise diseke edilen nod sayısı, metastatik nod kapsülünün perfore olması erken rekürrens için risk faktörüdür (129). Relaps için ise 3 veya daha fazla lenf nodunun pozitif olması yüksek riski göstermektedir (129).

Cerrahi sınır pozitifliği önemli bir problemdir. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır ve varılan sonuca göre hastalara iki seçenek sunulmaktadır: Cerrahi sonrası ilk 6 ay içerisinde hasta üriner stabiliteyi sağladıktan sonra adjuvan RT verilebilir veya PSA değeri 0,5 ng/mL değerine ulaşana kadar takip, sonrasında kurtarma RT'si yapılabilir. Bu hastalara bikalutamid (150 mg/gün) veya dosetaksel verilmesinin ek avantajı gösterilmemiştir (62).

RP sonrası PSA yüksekliği: Bu durumda üç ihtimal akılda tutulmalıdır; rezidüel kanser dokusu, metastaz varlığı veya rezidüel benign prostat dokusu varlığı. Rezidüel kanser dokusu olması durumunda onkolojik sonuçlar ve genel sağ kalım anlamlı olarak kötüleşmektedir (130).

Cerrahi sonrası PSA yüksekliği olan hastalarda MRI ve kemik sintigrafisi yerine PSMA PET-CT çekilerek nüks veya metastatik odağın belirlenmesi ve tedavinin buna göre belirlenmesi gerektiği bildirilmektedir (131). PSA>0.2 ng/mL olan tüm hastalara PSMA PET-CT çekilmesi önerilmelidir. Ayrıca PSA yüksekliği ile PSMA PET-CT'de lezyon saptanma olasılığı artmaktadır (131).

### **5.1.6. Metastatik PCa Olan Hastalar**

Bu hastalarda ilk seçenek tedavi olarak hormonal tedavi önerilmektedir. Ancak hormonal tedaviler (BO, LHRH agonist veya antagonistleri) arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır (95). ADT'nin aralıklı olarak verilmesinin hem yan etkileri azalttığı, hem de hayat kalitesini arttırdığı gösterilmiştir ancak devamlı tedavi verilmesinin genel sağ kalımı daha fazla arttırdığı düşünülmektedir (132). İleri evre hastalıkta ADT yanında dosetaksel verilmesinin genel sağ kalımı arttırdığı da gösterilmiştir. (62) Ayrıca EAU

2020 kılavuzlarında güçlü öneri derecesi ile hormon sensitif metastatik PCa hastalarına yeni nesil androjen reseptörü antagonistlerinin kullanımını önermemektedir (62).

Çalışmamız kapsamındaki 10 yıl zarfında ilk yıllarda metastatik hastalara BO yapıldığını, son yıllarda ise ADT ve/veya kemoterapi ve yeni ilaç tedavilerin ön plana çıktığı görüldü. Aslında oldukça maliyet-etkin olan BO yerine hemen tamamı ithal olan ve daha maliyetli olan ilaç tedavilerinin tercih edilmesinde ülkemizde ilaca ulaşımın kolay ve ücretsiz olması en önemli etken olarak gözükmektedir.

### **5.1.7. Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri (KDPK) Hastaları**

KDPK için kriterler: Testosteron seviyesinin <50 ng/dL olmasının yanında; Biyokimyasal progresyon: PSA'da en az bir hafta arayla yapılan ölçümlerde ardışık üç artış, en düşük noktaya göre %50'lik iki artış ve PSA>2 ng/mL olması. Veya radyolojik progresyon (Kemik sintigrafisinde iki veya daha fazla yeni lezyon ya da yumuşak dokuda yeni lezyon) ortaya çıkmasıdır. Hastada yeni semptom gelişmesi, araştırma yapılması için prediktör bir öneme sahiptir.

Hasta bu aşamaya geldikten sonra seçilecek tedavi multidisipliner olmalıdır ve hastanın komorbiditesine ve daha önceden aldığı tedavilere göre değişmektedir. Avrupa ülkelerinde KDPK tedavisinde kullanılması için onay alan ilaçlar dosetaksel, enzalutamid, abirateron asetat, kabazitaksel ve radyum-223'tür.

Non-metastatik KDPK hastalarının takiplerinde eğer hasta asmeptomatikse PSA seviyesi 2 ng/mL'yi geçerse metastaz açısından araştırma yapılmalı, eğer 5 ng/mL'yi geçerse tekrarlanması gerekmektedir. Ancak semptomatik hastada ise PSA seviyesinden bağımsız olarak metastaz taraması hemen yapılmalıdır (133).

Birinci basamak tedavi seçenekleri ise şu şekildedir: Abirateron, prednison ile birlikte kullanılır. İlk olarak 1.088 kemoterapi almamış hafif semptomatik, visceral metastazı olmayan KDPK hastalarında plasebo ile karşılaştırılmış ve radyolojik progresyon ve genel sağ kalımı anlamlı derecede arttırdığı izlenmiştir (134).

Turgut Özal Tıp Merkezi'nde çalışma döneminde böbrek üstü bezinden CYP17 enzimini inhibe eden abirateron tedavisinin de uygulandığı görüldü. Abirateron alan hastalarda yıllar arasında sayısal farklılıklar olduğu görüldü. Bu tedavi uygulamasında yıllar arasında sayı farklılıklarının istikrarsızlığın bir nedeni de ülkemizdeki geri ödeme

kurumlarının ödeme şekillerindeki sık değişiklikler ve yataklı tedavi kurumlarının ilaç temininde yaşadığı güçlüklerdir.

Yeni nonsteroid antiandrojenlerden olan enzalutamid hastanemizde ilk olarak 2016 yılında uygulanmıştır. Enzalutamid tek başına da kullanılabilir. Birlikte herhangi bir mineralokortikoid kullanımına gerek yoktur. İlk olarak 1.717 kemoterapi almamış visseral metastazı da olan hastalar plasebo ile karşılaştırılmış ve radyolojik progresyon ile genel sağ kalımı anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (135). Hastaların %78'inde PSA seviyesinin yarı yarıya azaldığı görülmüştür. Yan etki olarak yorgunluk ve hipertansiyon en sık görülen yan etkilerdir (136). Ayrıca enzalutamid ile bikalutamidin karşılaştırıldığı bir faz-2 çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı stabil hastalık tespit edilmiştir (137).

Taksan grubu kemoterapotiklerden olan dosetakselin tedavi dozu 3 haftada bir 75 mg/m<sup>2</sup> olarak toplam 10 doza kadar verilir ve günde iki defa prednison tedaviye eklenir. Yapılan çalışmalarda genel sağ kalımı ortalama 2.2 ay arttırdığı gösterilmiştir (138). Ancak ciddi komorbiditesi olan hastalara verilmemelidir.

Spilusel-T, prostat hücre membranında bulunan prostatik asit fosfataza karşı sitotoksik etkisi olan bir aşıdır. Çalışmalarda spilusel immünoterapisinin plasebo grubuna göre sağ kalımı anlamlı olarak arttırmasına rağmen PSA cevabı veya progresyonu azaltıcı etkisi görülmemiştir (138). Bu sebeple Avrupa ülkelerinde kullanımı yaygınlaşmamıştır. Çalışmamızda kullanılan bir tedavi alternatifi olmamıştır.

İkinci basamak tedavi, birinci basamak tedaviye direnç gelişen hastalarda verilen tedavilerdir. Birinci basamak tedavi olarak dosetaksel verilen hastalarda daha fazla fayda vermektedir.

Yine taksan grubu kemoterapötiklerden olan kabazitaksel de bu hasta grubunda kullanılabilir. Mitoksantron ile karşılaştırmalı yapılan faz 3 çalışmasında genel sağ kalımı ve progresyonsuz geçen süreyi anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca PSA yanıtı da daha hızlı görülmüştür. Ancak yan etkiler özellikle hematolojik yan etkiler de daha sık görülmüştür (139, 140). Eğer kabazitaksel verilmesi planlanıyorsa nötropeni ve sepsisi engellemek için granülosit stimüle edici faktör ile birlikte verilmelidir (141).

Dosetaksel sonrası abirateron: 1.195 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada dosetaksel tedavisine direnç gelişmesinin ardından plasebo ile karşılaştırıldığında

abirateron verilen hastalarda genel sağ kalım, PSA ve radyolojik yanıt ile progresyona kadar geçen süre kriterlerinin tamamında daha iyi sonuç elde edilmiştir (142).

Dosetaksel sonrası enzalutamid: 1.199 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada dosetaksel tedavisine direnç gelişmesinin ardından plasebo ile karşılaştırıldığında enzalutamid verilen hastalarda PSA cevabı, hayat kalitesi, progresyona kadar geçen süre ve genel sağ kalımın yanında abiraterondan farklı olarak visceral organ metastaz yanıtında da anlamlı olarak daha iyi cevap alındığı gösterilmiştir (143, 144).

Radyum-223 ise sadece kemik metastazı olan KDPK hastalarında kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda hayat kalitesi ve metastaza bağlı ağrıyı azalttığı, genel sağ kalımı anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (145). Ayrıca hastaların birinci basamak tedavide dosetaksel alıp almamaları tedavi başarısını da etkilememektedir (146). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada radyum-223 ile abirateron kullanılmasının patolojik kemik kırıklarını azalttığı gösterilmiştir (147).

Çalışma hastalarımızda da hormon tedavilerine dirençli PCa'da taksan tabanlı kemoterapi verilmiştir. Ancak KDPK hastalarında kemoterapinin etkisi sınırlıdır ve özellikle yan etkileri nedeniyle devam tedaviler kullanılmalıdır.

## **5.2. Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) Tedavisi**

PSMA PET-CT'nin tanısal amaçlı olarak çok yaygın kullanılması ve yapılan çalışmalarda çok küçük metastazları dahi başarı ile göstermesi, etken maddenin terapötik bir madde ile değiştirilerek tedavide de kullanılmaya başlanmasını sağlamıştır (148). Tanısal amaçlı kullanılan Galyum-68 izotopunun yerine terapötik amaçlı olarak Lutesyum-177, Yttrium-90 ve Aktinium-225 deneysel olarak çalışılmaktadır.

Lutesyum-PSMA: Bu etken madde ilk olarak 2014 yılında terapötik amaçlı verilmiştir ve ardından deneysel amaçlı verilen hastalarda umut verici gelişmeler görülmüştür (149). Bu konuda yayınlanan faz 2 çalışmalarda düşük yan etki ile birlikte tedaviye cevabın iyi olduğu görülmüştür (150, 151). Bu konuda çalışmalar devam etmekte ve sonuçlar beklenmektedir.

## **5.3. İskelet Sistemini Koruyucu Tedaviler**

Bifosfonat ailesinden olan zoledronik asitin metastatik KDPK hastalarında iskelet sistemini ve metastaz ile ilgili patolojileri engellediği gösterilmiştir (4 mg/1 ay) ancak yaşam süresine herhangi bir etkisi gösterilememiştir (152).

RANK (Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B) ligand İnhibitörleri: Denosumab, osteoklast oluşumu ve işlevini arttıran RANK liganda karşı oluşan insan monoklonal antikordur. Metastazı olmayan KDPK hastalarında kemik metastazı gelişmesini geciktirmiştir (153). Ancak sağ kalımı etkilemediği için metastatik olmayan hastalarda kullanımı onaylanmamıştır (154). Kemik metastazı olan KDPK hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada zoledronik asit ile karşılaştırıldığında iskelet sistemini daha iyi koruduğu ve patolojileri ertelediği gösterilmiştir (155). Bu tedaviler verilmeden önce hastaların diş sağlığının sağlanması, hipokalsemi varsa düzeltilmesi gerekmektedir (156).

#### **5.4. PCa Tedavilerinde Maliyet Analizi**

Sağlık alanındaki her müdahalede olduğu gibi PCa'nın de tedavi maliyeti bulunmaktadır. Kanser hastalarının tedavileri hem zor hem de uzun süreli olduğu için, maliyetleri de yüksek olmaktadır. PCa tedavi modalitelerinin de maliyetleri değişkenlik göstermektedir. Bu konuda literatür taraması yapıldığında RP ameliyatı ilk planda daha maliyetli görülmesine rağmen uzun dönemde hem kür şansı hem de yıllar içerisindeki hasta takiplerinin düşük maliyetli olması sebebi ile en efektif yöntem olarak görülmektedir.

Sharma ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PCa tedavi seçeneklerinden aktif izlem, RP ve RT maliyetleri hesaplanmış ve 6 yıllık hayat kalitesi ve 10 yıllık onkolojik maliyet tabloları çıkarılmış. Bu çalışmaya göre 6 yıllık ortalama maliyet aktif izlemede 12.143 dolar iken RP için 17.781 dolar ve RT için 29.238 dolar olarak hesaplanmıştır. Maliyet etkinlik oranı aktif izleme göre RP ve RT için sırası ile 133.314 dolar/QALY ve 389.915 dolar/QALY olmuştur. On yıllık randomizasyondan sonra ise hem RP (5.627 dolar/QALY) hem de RT (78.291 dolar/QALY) izleme göre daha maliyet-etkin olarak hesaplandı. Bu hesapta izlem esnasında gelişen metastazlara bağlı artan maliyetler etkin olmuştur. Sonuç olarak maliyet etkinlik hesabında RP en avantajlı olurken aktif izlem en dezavantajlı grup olmaktadır (157).

Lokalize PCa'da tedavi seçeneklerini karşılaştıran ilk kapsamlı ileriye dönük gözlemsel çalışma olan HAROW çalışmasının Almanya sonuçlarında da 2.672 hastanın ortalama 2,5 yıllık takiplerindeki toplam maliyetleri hesaplanmıştır. Bu çalışmada RP (1.606), aktif izlem (43), RT (383) ve daha az olarak hormon tedavisi (174) ve bekle gör (106) tedavileri değerlendirilmiş. RP hastalarının yıllık maliyeti 9.254 euro, RT hastalarının 5.043 euro, hormon verilen hastaların tedavi maliyeti 1.033 euro, aktif izlem

hastalarının 1.358 euro ve bekle gör hastalarının 1.929 euro olarak hesaplanmıştır. RP ameliyatlarının laparoskopik ya da robotik olarak yapılması ortalama 1.375-5.195 euro ek maliyete neden olmaktadır. RP yapılan hastaların maliyetleri en yüksek olarak görünmelerine karşın dolaylı maliyetler en fazla RT alan hastalarda gözlenmiştir. Onkolojik olarak ise RP yapılan hastaların en fazla fayda gördüğü be maliyet-etkin çalışmada daha önde olduğu söylenebilir (158).

Brodzsky ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya 17.642 hasta dâhil edilmiş ve hastalar RP yapılan ve diğer tedavi alanlar şeklinde iki gruba ayrılmışlardır. 12 yıllık takip sonucunda RP yapılan hastaların maliyetleri 4.448 euro ve diğer tedavi alanların ortalama maliyetleri 8.616 euro olarak hesaplanmış. Bu farkın ana sebebi olarak da ilaç fiyatlarının yükseklığı gösterilmiştir. Çalışmada ayrıca RP yapılan hastaların yaşam ömrünün diğer hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve RP nin en maliyet etkin tedavi olduğu vurgulanmıştır (159).

Robot yardımcı laparoskopik ve açık teknikle yapılan RP ameliyatlarının maliyetlerinin karşılaştırıldığı bir meta-analize 18 çalışma dâhil edilmiştir. Bu çalışmaya göre hastane açısından bakıldığında robotik yapılan ameliyatlarda 195-6000 dolar arasında fazladan mali yük olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmalar farklı hastane ve ülkelerden olduğu için çalışmalar arasında fiyat politikaları ve ödemeler değişkenlik göstermektedir (160). Ancak robotik yapılan ameliyatın sağladığı postoperatif yatış süresinin kısalığı, hayat kalitesinin daha yüksek olması gibi avantajlar mali olarak değerlendirilememektedir (160). Ayrıca bu yolla ameliyat olan hastalar da sosyal ve iş hayatına daha erken dönmektedir.

KDPK hastalarının tedavi maliyetlerinin araştırıldığı bir meta-analize 38 çalışma alınmıştır. Hastalar metastatik ve non-metastatik olmak üzere ikiye ayrılarak karşılaştırılmıştır. Buna göre metastatik KDPK hastalarının yıllık tedavi ücretleri 26.707-67.957 dolar aralığında iken metastaik olmayan KDPK hastalarının 2.474-50.537 dolar aralığında hesaplanmıştır (161-164). Buna göre metastatik KDPK hastalarının tedavi maliyetleri daha yüksek bulunmuştur.

İngiltere'deki bir çalışmada metastatik KDPK hastalarına verilen dosetaksel tedavisinin devlete maliyeti bir milyon kişi başına yıllık 356.580-386.986 dolar olarak hesaplanmıştır (165). ABD'de yapılan başka bir çalışmada metastatik KDPK hastalarına uygulanan enzalutamid tedavisinin maliyeti bir milyon kişi başına yıllık 515.871 dolar



çıkıştır (166). Yine ABD’de yapılan başka bir çalışmada dosetaksel dirençli mKDPK hastalarına verilen kabazitaksel ve abirateron tedavileri karşılaştırılmış ve sırasıyla bir milyon kişi başına yıllık 6.331.704 (167) ve 36.035-105.982 (168) dolar maliyet hesaplanmıştır. Markowski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada metastatik KDPK hastalarının abirateron ve enzalutamide cevapsız olduğu tedavi öncesi AR-V7 testi ile kanıtlanarak faydasız olacak bu tedavilerin uygulanmaması ile yıllık bir milyon kişi başına 468.854 dolar kar sağlanabileceği belirtilmiştir (169).

Güncel tedavilerden birisi olan high-intensity focused ultrasound (HIFU) yöntemi dokunun 65 dereceye kadar ısıtılarak koagülatif nekrozisin sağlanmasıdır. Çeşitli merkezlerde 20 senedir uygulanmakta olan bir yöntem olmasına rağmen güncel tedavi kılavuzlarında halen birinci seçenek tedavi olarak önerilmemektedir. Avantajları işlem esnasında ultrasonografi ile takibe olanak sağlaması, kontrastlı ultrasonografi ile işlem sonrası nekrotik alanların değerlendirilebilmesi, ihtiyaç halinde tekrarlanabilmesi ve neredeyse non-invazif bir teknik olmasıdır (170). Bir meta-analizde parsiyel ve total HIFU tedavileri ile klasik PCa tedavileri onkolojik ve fonksiyonel açılardan karşılaştırılmıştır. Buna göre parsiyel HIFU yöntemi total HIFU yöntemine göre onkolojik açıdan bir fark olmamasının yanında fonksiyonel açıdan parsiyel HIFU yöntemi daha üstün çıkmıştır. Klasik tedavi yöntem sonuçları ile karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık bulunmamıştır ancak tek çalışmada karşılaştıran geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir (171).

Çalışmamız kapsamında tedavi alternatifleri araştırılan seçeneklerin ülkemizdeki sağlık uygulama tebliği 2020 fiyatlarına göre BO fiyatı 510 TL, RP paket fiyatı 10.346 TL, TUR-P paket fiyatı 1.200 TL, RT ortalama maliyeti 49.350 TL, LHRH analoglarının yaklaşık aylık maliyeti 280 TL, dosetaksel aylık maliyeti 4.634 TL, kabazitaksel aylık maliyeti 12.443 TL, abirateron aylık maliyeti 7.064 TL, enzalutamid aylık maliyeti 12.309 TL, bikalutamid aylık maliyeti 113 TL’dir. Cerrahi tedavilerin avantajları bir kez yapılması ve kür elde edilirse başka bir tedaviye ihtiyaç olmamasıdır. Medikal tedavilerde ise çoğunlukla birden çok tedavi aynı anda uygulanabilmekte, hastalığın seyrine göre değişiklikler yapılabilmektedir.

Yukarıda belirtilen tedavi maliyetlerine kontroller ve poliklinik muayeneleri, tarama testleri dâhil değildir. Ülkemizde kanser tedavileri kamu hastanelerinde tamamen ücretsizdir. Dolayısı ile düşük maliyetli ve etkili tedavilerden ziyade yeni tedavilere yönelimdeki en önemli etkenin hastaya tedavi maliyetlerinin yansımaması olabilir.

Ayrıca cerrahi tedavilerde de seçenekler artmış, örneğin RP'nin laparoskopik ve robotik metodları da kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yine de açık yöntemle yapılan RP altın standart olma özelliğini korumaktadır (62).

### 5.5. Polinom Regresyon Modelleri

Sağlık alanındaki bilimsel araştırmalarda bağımlı değişkenler ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için yaygın olarak kullanılan doğrusal regresyon ve polinom regresyon modelleri uygulanmaktadır. İki değişken arasındaki sebep-sonuç ilişkisini ikinci dereceden bir model ile ortaya koyan yöntem karesel regresyon analizi denir. Benzer şekilde, iki değişken arasındaki sebep-sonuç ilişkisini üçüncü dereceden bir model ile ortaya koyan yöntem kübik regresyon analizi denir. Makine öğrenimi, derin öğrenme ve yapay zekânın evrimsel sinir ağı gibi modern istatistiksel öğrenme modelleri, eğilim analizi yoluyla translasyonel tıba uygulanabilirken, ilgili yaklaşımlar araştırılan eğilimleri modellemek ve gelecekteki veri noktalarını tahmin etmek için uygun algoritmaları öğrenir ve geliştirir. İncelenen veri seti küçük olduğunda ve bu istatistiksel öğrenme modelinin performansı geleneksel istatistiksel modellerle karşılaştırılmadığında dikkatli olunması önerilmektedir. Eğilim analizi, zaman, alan veya herhangi bir bağımsız sürekli değişken üzerindeki potansiyel eğilimleri tahmin etmek için istatistiksel modeller kullanan bir tekniktir. Böyle bir eğilim doğrusal veya eğrisel olabilir. Doğrusal eğilimler için, sıradan en küçük kare regresyon muhtemelen en basittir ve en sık kullanılanıdır. Olası doğrusal olmayan eğilimler için, National Center for Health Statistics Guidelines, polinom regresyonu, ortogonal polinom kontrastları, birleşim noktası regresyonu ve kısıtlı kübik spline regresyonu dâhil olmak üzere dört modelden birini kullanmayı önermektedir (172, 173). Bu tez çalışmasında hastane veri tabanından yapısal sorgulama dili ile çekilen çeşitli yıllar ile tedavi seçeneklerine ilişkin sayılar arasındaki doğrusal olmayan ilişkilerin incelenmesinde polinom regresyon modelleri oluşturulmuştur. Bu çerçevede, bikalutamid, enzalutamid ve BO+TUR-P uygulanma sayıları ile ele alınan yıllar arasındaki ilişkileri modellemek için tahmin edilen polinom regresyon modelleri istatistiksel olarak önemliydi. Buna karşın, abirateron, kabazitaksel, dosetaksel, BO, metastatik PCa yapılan RT, RT ve RP uygulama sayılarının incelenen yıllara göre tahmin edilmesi için oluşturulan polinom regresyon denklemleri ise istatistiksel olarak önemsizdi. Bir kısım polinom regresyon modellerinin istatistiksel olarak önemsiz olması, veri sayısının yetersiz olmasına bağlanabilir. Ayrıca, ileri yapay zeka ve istatistik öğrenmesi yöntemlerinden yapay sinir ağları, derin öğrenme, parçalı regresyon, destek

vektör makinesi, vb. teknikler yardımıyla yıllar ile tedavi seçeneklerine ilişkin sayılar arasındaki doğrusal olmayan ilişkiler öngörülebilir. Bu tez kapsamında polinom regresyon modellerinin oluşturulması için R yazılımı kullanılarak ilgili polinom denkleminin derecesini otomatik olarak belirleyebilen bir fonksiyonu içeren bir kod dizini kurgulanmıştır. Bu oluşturulan R yazılım kodu, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı tarafından geliştirilen yapay zekâ ve istatistik tabanlı interaktif web yazılımlarından “İstatistiksel Analiz Yazılımı”na (174) eklenmiştir. Böylelikle, bu çalışmada ele alınan verilerin modellenmesinde uygulanan polinom regresyon modeline ilişkin kod web tabanlı yazılıma eklenerek, dünyadaki araştırmacıların kullanımına ücretsiz olarak sunulmaktadır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya genelinde ortalama yaşam süresinin artması ile özellikle ileri yaşta görülen hastalıklarda artış olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklardan en yaygın olanlarından biri de kanser hastalığıdır. Kanser hastalığı önemli bir Halk Sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. PCa da erkek popülasyonda sıklığı giderek artan şekilde görülmektedir.

İlerleyen teknoloji ile doğru teşhislerin yapılması, tarama yöntemleri ile erken teşhisin sağlanması sayesinde tedavilerde daha iyi sonuçlar alınabilmektedir. Bu çalışmanın yapıldığı 10 yıllık dönemde çalışma başlangıcında palyatif cerrahi tedaviler ön planda iken ilerleyen yıllarda hem küratif cerrahi tedaviler hem de medikal tedaviler kullanılmıştır. Yeni tedaviler maliyet açısından yıllar içerisinde bir artış göstermiş olsa da yaşam süresine olumlu etkilerde bulunmuştur.

Halk Sağlığı disiplini, bireyleri sağlık problemlerinden korumayı ve sağlıklı olarak kaliteli bir yaşam sağlamak için çalışır. Bu amaç iyi bir halk sağlığı bilgi/bilişim sistemi ile yapılabilir. Halk sağlığı bilişimi, bilgi teknolojileri ile bütünleşmiş bir yaklaşımdır ve bilimsel araştırmalarda bilgi teknolojilerinin sistematik uygulamalarını kapsar. Halk sağlığı bilişiminin amacı, bilişim sistemlerinin, veri tabanlarının, veri ambarları ve diğer teknoloji gücünü kullanarak büyük verilerin (big data) analiz edilmesi ile halk sağlığını ve uygulamalarını geliştirmektir. Bu tez çalışması ile veri tabanından ulaşılabilen tıbbi kayıtlar kullanılarak yıllar içerisindeki PCa tedavi değişimlerinin modellenmesi sonucunda sonraki yıllarda hangi tedavilerin uygulanabileceği ortaya konuldu. Bu önerilen yaklaşım kullanılarak PCa dışındaki hastalıklarda da gelecekte hangi tedavi stratejilerinin uygulanabileceği, maliyet-etkin seçeneklerin planlanması ve bu yöndeki yatırımların söz konusu tercihlere yönlendirilmesi vb. konularda stratejik planlama ve yönetim faktörleri planlanarak kaynakların optimum kullanımı sağlanabilir.

Ülkemizde kanser tedavisinin sosyal güvenlik kurumlarınca ücretsiz sağlanması hastaya özgürce tedavi seçeneği sağlamaktadır. Sonuç olarak yapılan bu tez çalışması ile son yıllarda görülme sıklığı artan PCa'nın tedavi seçeneklerinin arttığı, bu nedenle hastaların maliyet yüksek ve komplikasyon oranı az olan tedavilere yöneldiği belirlenmiştir.

## KAYNAKLAR

1. WHO. [www.who.int/gho/database/en/](http://www.who.int/gho/database/en/) Son Erişim: 01/12/2020.
2. Boyle P, Levin B. *World cancer report 2008*, IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2008.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018, 68(6): 394-424.
4. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009, 374(9696): 1196-208.
5. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015, 137(7): 1749-57.
6. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones* 2016, 48(3): 228-38.
7. Howlader NA, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/) Son Erişim: 15/04/2020.
8. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>, Son Erişim: 02/11/2020.
9. Bhardwaj A, Srivastava SK, Khan MA, Prajapati VK, Singh S, Carter JE, Singh AP. Racial disparities in prostate cancer: a molecular perspective. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2017, 22: 772-82.
10. Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* 2011, 105(4): 481-5.

11. Brown CR, Hambleton I, Hercules SM, Unwin N, Murphy MM, Nigel Harris E, Wilks R, MacLeish M, Sullivan L, Sobers-Grannum N. Social determinants of prostate cancer in the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2018, 18(1): 900.
12. Aiken WD, Eldemire-Shearer D. Prostate cancer in Jamaica and the wider Caribbean: it is time to consider screening. *West Indian Med J* 2012, 61(1): 90-3.
13. Wu I, Modlin CS. Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med* 2012, 79(5): 313-20.
14. Okobia MN, Zmuda JM, Ferrell RE, Patrick AL, Bunker CH. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate* 2011, 71(10): 1054-63.
15. Chang BL, Isaacs SD, Wiley KE, Gillanders EM, Zheng SL, Meyers DA, Walsh PC, Trent JM, Xu J, Isaacs WB. Genome-wide screen for prostate cancer susceptibility genes in men with clinically significant disease. *Prostate* 2005, 64(4): 356-61.
16. Hosain GM, Sanderson M, Du XL, Chan W, Strom SS. Racial/ethnic differences in predictors of PSA screening in a tri-ethnic population. *Cent Eur J Public Health* 2011, 19(1): 30-4.
17. Badal S, Aiken W, Morrison B, Valentine H, Bryan S, Gachii A, Ragin C. Disparities in prostate cancer incidence and mortality rates: Solvable or not? *Prostate* 2020, 80(1): 3-16.
18. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Ebell M, Epling JW, Jr., Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Siu AL, Tseng CW. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2018, 319(18): 1901-13.
19. Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012, 157(2): 120-34.
20. Persaud S, Aiken WD. Prostate-specific antigen-based screening in Afro-Caribbean men: a survey of members of the Caribbean Urological Association. *Ecancermedicalscience* 2018, 12: 842.

21. Dagnelie PC, Schuurman AG, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Diet, anthropometric measures and prostate cancer risk: a review of prospective cohort and intervention studies. *BJU Int* 2004, 93(8): 1139-50.
22. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004, 4(7): 519-27.
23. Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D, Evangelou E, Ntzani E, Gunter MJ, Norat T, Ioannidis JP, Tsilidis KK. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence. *Eur J Cancer* 2016, 69: 61-9.
24. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019, 10(2): 63-89.
25. Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008, 149(3): 185-91.
26. Eapen RS, Herlemann A, Washington SL, Cooperberg MR. Impact of the United States Preventive Services Task Force 'D' recommendation on prostate cancer screening and staging. *Curr Opin Urol* 2017, 27(3): 205-9.
27. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, Benard V, Henley SJ, Anderson RN, Fedewa S, Sherman RL, Kohler BA, Dearmon BJ, Lake AJ, Ma J, Richardson LC, Jemal A, Penberthy L. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer* 2018, 124(13): 2801-14.
28. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology* 2012, 61(6): 1079-92.
29. Wong MCS, Goggins WB, Wang HHX, Fung FDH, Leung C, Wong SYS, Ng CF, Sung JJY. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries. *European urology* 2016, 70(5): 862-74.
30. Brawley OW. Trends in Prostate Cancer in the United States. *JNCI Monographs* 2012, 2012(45): 152-6.
31. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, Pakzad I, Salehiniya H. The incidence and mortality of prostate cancer and its relationship with development in Asia. *Prostate Int* 2015, 3(4): 135-40.

32. Geller J. Pathogenesis and medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate* 1989, 15(S2): 95-104.
33. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2016, 43(3): 279-88.
34. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, Esplin ED, Nussbaum RL, Sartor O. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol* 2019,5(4): 523-8.
35. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, Ahmed M, Barwell J, Brady AF, Brewer C, Cook J, Davidson R, Donaldson A, Eason J, Gregory H, Henderson A, Izatt L, Kennedy MJ, Miller C, Morrison PJ, Murray A, Ong KR, Porteous M, Pottinger C, Rogers MT, Side L, Snape K, Walker L, Tischkowitz M, Eeles R, Easton DF, Antoniou AC. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol* 2020,77(1): 24-35.
36. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012, 4: 1-11.
37. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 2015, 15: 913.
38. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, Mucci LA, Adami HO, Sørensen HT. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014, 66(6): 1012-20.
39. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, Rittmaster RS. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013, 16(3): 254-9.
40. YuPeng L, YuXue Z, PengFei L, Cheng C, YaShuang Z, DaPeng L, Chen D. Cholesterol Levels in Blood and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-analysis of 14 Prospective Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015, 24(7): 1086-93.
41. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30 year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control* 2016,27(9):1049-58.



42. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res* 2014, 202: 39-46.
43. Alexander DD, Bassett JK, Weed DL, Barrett EC, Watson H, Harris W. Meta-Analysis of Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (LC $\omega$ -3PUFA) and Prostate Cancer. *Nutr Cancer* 2015, 67(4): 543-54.
44. Lippi G, Mattiuzzi C. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr* 2015, 66(5): 587-9.
45. Rowles JL, 3rd, Ranard KM, Applegate CC, Jeon S, An R, Erdman JW, Jr. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018, 21(3): 319-36.
46. Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas* 2012, 72(4): 269-76.
47. Bylsma LC, Alexander DD. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat, meat cooking methods, heme iron, heterocyclic amines and prostate cancer. *Nutr J* 2015, 14: 125.
48. Zhang M, Wang K, Chen L, Yin B, Song Y. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology* 2016, 4(4): 745-56.
49. Reger MK, Zollinger TW, Liu Z, Jones JF, Zhang J. Dietary intake of isoflavones and coumestrol and the risk of prostate cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Int J Cancer* 2018, 142(4): 719-28.
50. Nyame YA, Murphy AB, Bowen DK, Jordan G, Batai K, Dixon M, Hollowell CM, Kielb S, Meeks JJ, Gann PH, Macias V, Kajdacsy-Balla A, Catalona WJ, Kittles R. Associations Between Serum Vitamin D and Adverse Pathology in Men Undergoing Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol* 2016, 34(12): 1345-9.
51. Cui Z, Liu D, Liu C, Liu G. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017, 96(5): e5944.
52. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD, 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber

- MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL, Jr., Baker LH, Coltman CA, Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama* 2009, 301(1): 39-51.
53. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010, 362(13): 1192-202.
54. Haider A, Zitzmann M, Doros G, Isbarn H, Hammerer P, Yassin A. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol* 2015, 193(1): 80-6.
55. Zhou CK, Levine PH, Cleary SD, Hoffman HJ, Graubard BI, Cook MB. Male Pattern Baldness in Relation to Prostate Cancer-Specific Mortality: A Prospective Analysis in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 2016, 183(3): 210-7.
56. Lian WQ, Luo F, Song XL, Lu YJ, Zhao SC. Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit* 2015, 21: 1902-10.
57. Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, Chen TF, Luan BS, Xu XM, Jiang FN, Zhong WD, Zhu JG. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95(6): e2708.
58. Bhindi B, Wallis CJD, Nayan M, Farrell AM, Trost LW, Hamilton RJ, Kulkarni GS, Finelli A, Fleshner NE, Boorjian SA, Karnes RJ. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017, 177(9): 1273-86.
59. Lin SW, Wheeler DC, Park Y, Cahoon EK, Hollenbeck AR, Freedman DM, Abnet CC. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer* 2012, 131(6): E1015-23.

60. Pabalan N, Singian E, Jarjanazi H, Paganini-Hill A. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015, 18(4): 352-7.
61. Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol* 2016, 70(6): 974-82.
62. EAU. European Association of Urology <https://uroweb.org/> Son Erişim: 1/12/2020.
63. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2005, 173(6): 1938-42.
64. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005, 29(9): 1228-42.
65. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016, 40(2): 244-52.
66. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer--a systematic review. *J Surg Oncol* 2014, 109(8): 830-5.
67. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, McMahon PM. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2013, 158(12): 853-60.
68. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29(10): 1335-41.
69. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, Gnanapragasam VJ, Villers A, Rannikko A, Valdagni R, Frydenberg M, Kakehi Y, Filson CP, Bangma CH. Expert consensus document: Semantics in active

surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol* 2017, 14(5): 312-22.

70. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014, 384(9959): 2027-35.
71. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2015, 33(30): 3379-85.
72. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016, 375(15): 1415-24.
73. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015, 25(3): 232-7.
74. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Andren O, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014, 370(10): 932-42.
75. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ, Holmberg L. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002, 347(11): 790-6.
76. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int* 2008, 102(1): 10-4.
77. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. [The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci]. *Aktuelle Urol* 2012, 43(4): 228-30.

78. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982, 128(3): 492-7.
79. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience. *Urology* 1997, 50(6): 854-7.
80. Binder J, Jones J, Bentas W, Wolfram M, Bräutigam R, Probst M, Kramer W, Jonas D. [Robot-assisted laparoscopy in urology. Radical prostatectomy and reconstructive retroperitoneal interventions]. *Urologe A* 2002, 41(2): 144-9.
81. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, Teloken P, Dunglison N, Williams S, Lavin MF, Gardiner RA. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018, 19(8): 1051-60.
82. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasdemir I, Morris T, Carroll K. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004, 172(5 Pt 1): 1871-6.
83. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, Bellmunt J, Bolla M, Cornford P, De Santis M, MacPepple E, Henry AM, Mason MD, Matveev VB, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Lam TB, Mottet N, Joniau S. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* 2017, 72(1): 84-109.
84. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, Studer UE. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol* 2008,53(1):118-25.
85. van der Poel HG, Wit EM, Acar C, van den Berg NS, van Leeuwen FWB, Valdes Olmos RA, Winter A, Wawroschek F, Liedberg F, MacLennan S, Lam T. Sentinel node biopsy for prostate cancer: report from a consensus panel meeting. *BJU Int* 2017, 120(2): 204-11.
86. Michl U, Tennstedt P, Feldmeier L, Mandel P, Oh SJ, Ahyai S, Budäus L, Chun FKH, Haese A, Heinzer H, Salomon G, Schlomm T, Steuber T, Huland H, Graefen

- M, Tilki D. Nerve-sparing Surgery Technique, Not the Preservation of the Neurovascular Bundles, Leads to Improved Long-term Continence Rates After Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2016, 69(4): 584-9.
87. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, Menon M, Mottrie A, Myers RP, Patel V, Tewari A, Villers A, Artibani W. A Critical Analysis of the Current Knowledge of Surgical Anatomy of the Prostate Related to Optimisation of Cancer Control and Preservation of Continence and Erection in Candidates for Radical Prostatectomy: An Update. *Eur Urol* 2016, 70(2): 301-11.
88. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Shariat SF, Stolzenburg JU, Van Poppel H, Zattoni F, Montorsi F, Mottrie A, Wilson TG. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012, 62(3): 431-52.
89. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, (4): Cd006019.
90. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002, 360(9327): 103-6.
91. Ganswindt U, Paulsen F, Anastasiadis AG, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. 70 Gy or more: Which dose for which prostate cancer? *Journal of cancer research and clinical oncology* 2005, 131: 407-19.
92. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009, 93(2): 168-73.
93. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, Carrie C, Villà S, Kitsios P, Poortmans P, Sundar S, van der Steen-Banasik EM, Gulyban A, Collette L, Bolla M. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 2009, 45(16): 2825-34.

94. Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L, Ostler P. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol* 2007, 84(2): 114-20.
95. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, Studer UE. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012, 61(1): 11-25.
96. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, Schreiber WE, Tyldesley S. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? *BJU Int* 2012, 110(11 Pt B): E500-7.
97. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988, 61(2): 143-5.
98. Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Johansson R, Klarskov P, Lundbeck F, Rasmussen F, Varenhorst E, Viitanen J. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2008, 42(3): 220-9.
99. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001,58(2):5-9.
100. Østergren PB, Kistorp C, Fode M, Henderson J, Bennedbæk FN, Faber J, Sønksen J. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists are Superior to Subcapsular Orchiectomy in Lowering Testosterone Levels of Men with Prostate Cancer: Results from a Randomized Clinical Trial. *J Urol* 2017, 197(6): 1441-7.
101. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008, 102(11): 1531-8.
102. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, Innocenzi M, Pierella F, Gentile V, Salciccia S, Cattarino S. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95(27): e3845.

103. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1990, 18 Suppl 3: 26-7.
104. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004, 22(13): 2546-53.
105. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002, 60(3 Suppl 1): 64-71.
106. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, True LD, Nelson PS. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008, 68(11): 4447-54.
107. Beerlage HP, Thüroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJ. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol* 2000, 37(1): 2-13.
108. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, Lam TB, Mason MD, Rouvière O, De Santis M, Willemse PM, van Poppel H, Mottet N. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018, 74(1): 84-91.
109. Ostertagová EJPE. Modelling using polynomial regression. 2012, 48: 500-6.
110. Heiberger RM, Neuwirth E. Polynomial regression. *R Through Excel*: Springer; 2009. p. 269-84.
111. Corporation M. Microsoft Excel. <https://office.microsoft.com/excel> Son Erişim: 1/12/2020.
112. Team RC. *R: A language and environment for statistical computing*. 3.6.3 ed. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020.
113. Yasar S, Arslan AK, Colak C. IAY: İstatistiksel Analiz Yazılımı [Web-tabanlı yazılım]. <http://biostatapps.inonu.edu.tr/IAY/> Son Erişim: 1/12/2020.
114. Lam TBL, MacLennan S, Willemse PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, Baanders R, Bangma CH, Bjartell A, Bossi A, Briers E, Briganti A, Buddingh KT, Catto JWF,



Colecchia M, Cox BW, Cumberbatch MG, Davies J, Davis NF, De Santis M, Dell'Oglio P, Deschamps A, Donaldson JF, Egawa S, Fankhauser CD, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Gross T, Grummet JP, Henry AM, Ingels A, Irani J, Lardas M, Liew M, Lin DW, Moris L, Omar MI, Pang KH, Paterson CC, Renard-Penna R, Ribal MJ, Roobol MJ, Rouprêt M, Rouvière O, Sancho Pardo G, Richenberg J, Schoots IG, Sedelaar JPM, Stricker P, Tilki D, Vahr Lauridsen S, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Kwast TH, van der Poel HG, van Leenders G, Varma M, Violette PD, Wallis CJD, Wiegel T, Wilkinson K, Zattoni F, N'Dow JMO, Van Poppel H, Cornford P, Mottet N. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019, 76(6): 790-813.

115. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, Carlsson SV, Roobol MJ. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 2015, 67(4): 619-26.
116. Montironi R, Hammond EH, Lin DW, Gore JL, Srigley JR, Samaratunga H, Egevad L, Rubin MA, Nacey J, Klotz L, Sandler H, Zietman AL, Holden S, Humphrey PA, Evans AJ, Delahunt B, McKenney JK, Berney D, Wheeler TM, Chinnaiyan A, True L, Knudsen B, Epstein JI, Amin MB. Consensus statement with recommendations on active surveillance inclusion criteria and definition of progression in men with localized prostate cancer: the critical role of the pathologist. *Virchows Arch* 2014, 465(6): 623-8.
117. Dieffenbacher S, Nyarangi-Dix J, Giganti F, Bonekamp D, Kesch C, Müller-Wolf MB, Schütz V, Gasch C, Hatiboglu G, Hauffe M, Stenzinger A, Duensing S, Schlemmer HP, Moore CM, Hohenfellner M, Radtke JP. Standardized Magnetic Resonance Imaging Reporting Using the Prostate Cancer Radiological Estimation of Change in Sequential Evaluation Criteria and Magnetic Resonance Imaging/Transrectal Ultrasound Fusion with Transperineal Saturation Biopsy to Select Men on Active Surveillance. *Eur Urol Focus* 2019.

118. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28(1): 126-31.
119. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, Jethava V, Jain S, Zhang L, Vesprini D, Loblaw A. Active Surveillance for Intermediate Risk Prostate Cancer: Survival Outcomes in the Sunnybrook Experience. *J Urol* 2016, 196(6): 1651-8.
120. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012, 61(3): 480-7.
121. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016, 387(10024): 1163-77.
122. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997, 158(4): 1623-4.
123. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama* 2008, 299(3): 289-95.
124. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, Wagner JP, Hay MH, Beckendorf V, Suchaud JP, Pabot du Chatelard PM, Bernier V, Voirin N, Perol D, Carrie C. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate

adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007, 25(34): 5366-73.

125. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, Pal R, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet JP, Henry AM, Lam TBL, Lardas M, Liew M, Mason MD, Omar MI, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, van den Bergh RCN, van Der Kwast TH, van Der Poel HG, Willemse PM, Yuan CY, Konety B, Dorff T, Jain S, Mottet N, Wiegel T. Benefits and Risks of Primary Treatments for High-risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: An International Multidisciplinary Systematic Review. *Eur Urol* 2020, 77(5): 614-27.
126. Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, Briganti A, Fonteyne V, James N, Roach M, 3rd, Thalmann GN, Touijer K, Chen RC, Cheng L. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol* 2019, 2(3): 294-301.
127. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006, 24(12): 1868-76.
128. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr* 1988, (7): 75-84.
129. Passoni NM, Fajkovic H, Xylinas E, Kluth L, Seitz C, Robinson BD, Rouprêt M, Chun FK, Lotan Y, Roehrborn CG, Crivelli JJ, Karakiewicz PI, Scherr DS, Rink M, Graefen M, Schramek P, Briganti A, Montorsi F, Tewari A, Shariat SF. Prognosis of patients with pelvic lymph node (LN) metastasis after radical prostatectomy: value of extranodal extension and size of the largest LN metastasis. *BJU Int* 2014, 114(4): 503-10.
130. Spratt DE, Dai DLY, Den RB, Troncso P, Yousefi K, Ross AE, Schaeffer EM, Haddad Z, Davicioni E, Mehra R, Morgan TM, Rayford W, Abdollah F, Trabulsi E, Achim M, Tapia ELN, Guerrero M, Karnes RJ, Dicker AP, Hurwitz MA, Nguyen PL, Feng FFY, Freedland SJ, Davis JW. Performance of a Prostate Cancer Genomic Classifier in Predicting Metastasis in Men with Prostate-specific Antigen Persistence Postprostatectomy. *Eur Urol* 2018, 74(1): 107-14.

131. Habl G, Sauter K, Schiller K, Dewes S, Maurer T, Eiber M, Combs SE. (68) Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate* 2017, 77(8): 920-7.
132. Verhagen PC, Wildhagen MF, Verkerk AM, Vjaters E, Pagi H, Kukk L, Bratus D, Fiala R, Bangma CH, Schröder FH, Mickisch GH. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol* 2014, 32(5): 1287-94.
133. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, Koo PJ, Freedland SJ, Slovin SF, Gomella LG, Berger ER, Keane TE, Sieber P, Shore ND, Petrylak DP. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014, 83(3): 664-9.
134. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive 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* 2015, 16(2): 152-60.
135. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014, 371(5): 424-33.
136. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, Higano CS, Iversen P, Flaig TW, Forer D, Parli T, Phung D, Tombal B, Beer TM, Sternberg CN. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016, 27(2): 286-94.

137. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, van Os S, Hasabou N, Wang F, Bhattacharya S, Heidenreich A. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016, 17(2): 153-63.
138. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin ME, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016, 34(12): 1402-18.
139. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010, 376(9747): 1147-54.
140. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88(22): 1623-34.
141. Di Lorenzo G, D'Aniello C, Buonerba C, Federico P, Rescigno P, Puglia L, Ferro M, Bosso D, Cavaliere C, Palmieri G, Sonpavde G, De Placido S. Peg-filgrastim and cabazitaxel in prostate cancer patients. *Anticancer Drugs* 2013, 24(1): 84-9.
142. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB, Jr., Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012, 13(10): 983-92.
143. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Evans CP, Kim CS, Kimura G, Miller K, Saad F, Bjartell AS, Borre M, Mulders P, Tammela TL, Parli T, Sari S, van Os S, Theeuwes A, Tombal B. Enzalutamide in

- Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol* 2017, 71(2): 151-4.
144. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012, 367(13): 1187-97.
145. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland Ø S, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013, 369(3): 213-23.
146. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014, 15(12): 1397-406.
147. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, Boegemann M, Matveev V, Piulats JM, Zucca LE, Karyakin O, Kimura G, Matsubara N, Nahas WC, Nolè F, Rosenbaum E, Heidenreich A, Kakehi Y, Zhang A, Krissel H, Teufel M, Shen J, Wagner V, Higano C. 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* 2019, 20(3): 408-19.
148. Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol* 2018, 91(1091): 20170969.
149. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium (177) PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017, 64(1): 52-60.

150. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, Epstein R, Blanksby A, Horvath L, Guminski A, Mahon K, Gedye C, Yin C, Stricker P, Joshua AM. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of (177)Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer* 2019, 17(1): 15-22.
151. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Irvani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Eu P, Jackson P, Scalzo M, Williams SG, Sandhu S. [(177)Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018, 19(6): 825-33.
152. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94(19): 1458-68.
153. Cereceda LE, Flechon A, Droz JP. Management of vertebral metastases in prostate cancer: a retrospective analysis in 119 patients. *Clin Prostate Cancer* 2003, 2(1): 34-40.
154. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011, 377(9768): 813-22.
155. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Miller K, Sieber P, Karsh L, Damião R, Tammela TL, Egerdie B, Van Poppel H, Chin J, Morote J, Gómez-Veiga F, Borkowski T, Ye Z, Kupic A, Dansey R, Goessl C. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012, 379(9810): 39-46.
156. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008, 19(3): 420-32.

157. Sharma V, Wymer KM, Borah BJ, Barocas DA, Thompson RH, Karnes RJ, Boorjian SA. Cost-Effectiveness of Active Surveillance, Radical Prostatectomy and External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: An Analysis of the ProtecT Trial. *J Urol* 2019, 202(5): 964-72.
158. Reinhold T, Dornquast C, Borgermann C, Weissbach L. [Treatment costs of localized prostate cancer in Germany : Economic results from the HAROW observational study]. *Urologe A* 2016, 55(12): 1573-85.
159. Brodzky V, Varga P, Gimesi-Ország J, Fadgyas-Freyler P, Boncz I, Nyirády P, Riesz P, Baji P, Péntek M, Rencz F, Gulácsi L. Long-term costs and survival of prostate cancer: a population-based study. *International Urology and Nephrology* 2017, 49(10): 1707-14.
160. Schroeck FR, Jacobs BL, Bhayani SB, Nguyen PL, Penson D, Hu J. Cost of New Technologies in Prostate Cancer Treatment: Systematic Review of Costs and Cost Effectiveness of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy, Intensity-modulated Radiotherapy, and Proton Beam Therapy. *Eur Urol* 2017, 72(5): 712-35.
161. Alemayehu B, Buysman E, Parry D, Becker L, Nathan F. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *J Med Econ* 2010, 13(2): 351-61.
162. Armstrong A, Bui C, Fitch K, Sawhney TG, Brown B, Flanders S, Balk M, Deangelis J, Chambers J. Docetaxel chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: cost of care in Medicare and commercial populations. *Curr Med Res Opin* 2017, 33(6): 1133-9.
163. Organ M, Wood L, Wilke D, Skedgel C, Cheng T, North S, Thompson K, Winch S, Rendon R. Intermittent LHRH therapy in the management of castrate-resistant prostate cancer (CRPCa): results of a multi-institutional randomized prospective clinical trial. *Am J Clin Oncol* 2013, 36(6): 601-5.
164. Sherman EJ, Pfister DG, Ruchlin HS, Rubin DM, Radzyner MH, Kelleher GH, Slovin SF, Kelly WK, Scher HI. The Collection of Indirect and Nonmedical Direct Costs (COIN) form: a new tool for collecting the invisible costs of androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2001, 91(4): 841-53.



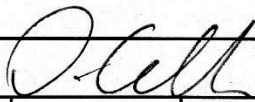
165. Collins R, Fenwick E, Trowman R, Perard R, Norman G, Light K, Birtle A, Palmer S, Riemsma R. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Health Technol Assess* 2007, 11(2): iii-iv, xv-xviii, 1-179.
166. Bui CN, O'Day K, Flanders S, Oestreicher N, Francis P, Posta L, Popelar B, Tang H, Balk M. Budget Impact of Enzalutamide for Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 2016,22(2):163-70.
167. Flannery K, Drea E, Hudspeth L, Corman S, Gao X, Xue M, Miao R. Budgetary Impact of Cabazitaxel Use After Docetaxel Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Manag Care Spec Pharm* 2017, 23(4): 416-26.
168. Sorensen S, Ellis L, Wu Y, Hutchins V, Linnehan JE, Senbetta M. Budgetary impact on a U.S. health plan adopting abiraterone acetate plus prednisone for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Manag Care Pharm* 2013, 19(9): 799-808.
169. Markowski MC, Frick KD, Eshleman JR, Luo J, Antonarakis ES. Cost-Savings Analysis of AR-V7 Testing in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Eligible for Treatment With Abiraterone or Enzalutamide. *Prostate* 2016, 76(16): 1484-90.
170. Yuh B, Liu A, Beatty R, Jung A, Wong JY. Focal therapy using magnetic resonance image-guided focused ultrasound in patients with localized prostate cancer. *J Ther Ultrasound* 2016, 4: 8.
171. He Y, Tan P, He M, Hu L, Ai J, Yang L, Wei Q. The primary treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020, 99(41): e22610.
172. Xu J, Lin Y, Yang M, Zhang L. Statistics and pitfalls of trend analysis in cancer research: a review focused on statistical packages. *Journal of Cancer* 2020, 11(10): 2957-61.
173. McLeod P, Verma B, editors. Polynomial prediction of neurons in neural network classifier for breast cancer diagnosis. 2015 11th International Conference on Natural Computation (ICNC); 2015: IEEE.

174. Yaşar Ş, Arslan A, Colak C, Yoloğlu S. JMBSJoHS. A Developed Interactive Web Application for Statistical Analysis: Statistical Analysis Software. 6(2): 227-39.



## EKLER

### EK-1. Etik Kurul Kararı

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE YAYIN ETİĞİ KURULU (Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu)			
Oturum Tarihi	Oturum Sayısı	Karar Sayısı	
26.06.2018	13	2018/13-26	
<p><b>Karar No: 2018/13-26:</b> Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 26.06.2018 tarihinde Tıp Fakültesi Etik Kurul Salonunda toplandı. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Üroloji ABD'in, Prof. Dr. Ali BEYTUR'un, sorumlu araştırmacı olduğu, "Turgut Özal Tıp Merkezi'ne 2009-2018 Yılları Arasında Başvuran Prostat Kanseri Hastalarının Tedavi Seçeneklerinin İncelenmesi" başlıklı çalışması Üniversitemiz Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından uygun olup-olmadığı hususundaki başvurusuna ilişkin raportör raporu görüşüldü. Çalışma Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi açısından değerlendirildiğinde; çalışmanın <u>etik açıdan uygun olduğuna</u>; oy birliği ile karar verilmiştir.</p>			
Prof. Dr. Osman CELBİŞ Etik Kurul Başkanı 			
Prof. Dr. Kadir ERTEM Etik Kurul Başkan Yrd.	KATILDI	Prof. Dr. Gülsen GÜNEŞ Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Cemşit KARAKURT Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Yüksel SEÇKİN Etik Kurul Üyesi	KATILDI
Prof. Dr. Erkan KARATAŞ Etik Kurul Üyesi	KATILDI	Prof. Dr. Yılmaz TABEL Etik Kurul Üyesi	KATILDI

## EK-2. Polinom Regresyon Modeli için Oluşturulan R Kodu

```
library(ggpmisc)
library(ggplot2)

names=c("Radyoterapi","Radikal prostatektomi","Prostat
metastaz","Orşiektomi","Orşiektomi+TUR-P","Dosetaksel","Kabazitaksel",
        "Abirateron","Enzalutamid","Bikalutamid")

fun=function(x,y,namex=NULL,namey=NULL){
  l=length(x)
  degree=sapply(1:l, function(i){
    inherits(try(lm(y~poly(x,degree = i,raw=F)),silent=TRUE),"try-error")
  })
  degree=(1:l)[degree==F]
  optimal_fit=sapply(1:length(degree), function(i){
    summary(lm(y~poly(x,degree = i,raw=F)))$dollaradj.r.squared
  })
  max_degree=which.max(optimal_fit)
  data=data.frame("y"=y,"x"=x)
  p=ggplot(data=data, aes(x=x, y=y))+
    geom_line(size=.75,aes(colour="Gerçek veri"))+
    geom_point(size=3)+
    scale_x_continuous(breaks=seq(2009, 2018, 1))+
    stat_smooth(method="lm", se=TRUE, fill=NA,aes(colour="Tahmin"),
               formula=y ~ poly(x,degree = max_degree, raw=F))+
    stat_poly_eq(formula = y ~ poly(x,degree = max_degree, raw=F), parse = TRUE,
               mapping = aes(label = paste(stat(c(adj,rr,label)),
```

```
        stat(f.value.label),
        stat(p.value.label, sep = "*\\", \\*")))+
  scale_colour_manual(name="Eğriler", values=c("blue", "red"))+
#theme(legend.position="bottom")+
  xlab(nameex)+
  ylab(nameey)+
  theme_bw()
fit=lm(y~poly(x,max_degree,raw=F))
list(p,summary(fit),anova(fit))
}
results=lapply(2:11, function(i){
  fun(x = veri[,1],y = veri[,i],nameex = "Yıllar",namey = names[i-1])
})
results
```

### EK-3. Özgeçmiş

**Adı Soyadı: Ali BEYTUR**

**Öğrenim durumu:**

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	İnönü Üniversitesi	1997
Tıpta Uzmanlık	Üroloji	İnönü Üniversitesi	2006
Doktora	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi	Devam ediyor

**Görevler:**

Görev ünvanı	Görev yeri	Yıl
Dr.	Sağlık Bakanlığı Malatya Hekimhan Verem Savaş Dispanseri	1997-2000
Dr.	Sağlık Bakanlığı Elazığ Merkez Yenimahalle Sağlık Ocağı	2000-2001
Arş. Gör. Dr.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı	2001-2006
Uzman Dr.	Sağlık Bakanlığı Malatya Beydağı Devlet Hastanesi	2006-2009
Yrd. Doç. Dr.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı	2009-2012
Doç. Dr.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı	2012-2018
Prof. Dr.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı	2018-halen

**İdari görevler:**

Görev ünvanı	Görev yeri	Yıl
Baştabip Yardımcısı	Sağlık Bakanlığı Malatya Beydağı Devlet Hastanesi	2006-2009
Yönetim Kurulu Üyeliği	İnönü Üni. Turgut Özal Tıp Merkezi Kalite Konseyi	2010-2012
Koordinatör Yardımcılığı	İnönü Üni. Tıp Fakültesi Dönem 5 Koordinatör Yard.	2011-2012
Anabilim Dalı Başkanlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı	2012-2013
Fakülte Kurulu Üyeliği	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	2016-halen
Başhekim Yardımcısı	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi	2016-2018
Başhekim	İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi	2018-halen
Senato Üyeliği	İnönü Üniversitesi Senatosu	2019-halen
Anabilim Dalı Başkanlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı	2020-halen

### Yönetilen Tıpta Uzmanlık Tezleri:

Daha önce açık böbrek taşı ameliyatı ve PNL yapılanların PNL başarı ve komplikasyonlarına etkileri.	Dr. Mustafa Orhun GÜNAYDIN	2011
BPH hastalarında TUR-P öncesi ve sonrası sempatik deri cevabının değerlendirilmesi.	Dr. Ender AKDEMİR	2012
Böbrek alt kaliks taşlarının tedavisinde ESWL, PNL ve RIRC yöntemlerinin karşılaştırılması	Dr. Battal Selçuk ÇAKMAK	2015
Azospermik Hastalar Kan İrisin Düzeylerinin İncelenmesi	Dr. Ahmet YILDIZ	2020

### Bilimsel projelerde yaptığı görevler:

1. Bir lökotrien reseptör blokeri olan montelukastın sisplatin ve metotreksata bağlı nefrotoksisiteye etkileri. (İnönü Üniversitesi BAP, proje no: 2010/59) (Proje yürütücüsü).
2. ESBL pozitif E.colilerin neden olduğu idrar yolu enfeksiyonlarında amoksisilin klavunatin etkinliğinin araştırılması. (İnönü Üniversitesi BAP, proje no: 2010/149) (Proje yürütücüsü).
3. Farklı tiyosemikarbazon ve türevlerinin PCa hücre kültürleri üzerine antikanserojenik özelliklerinin in vitro olarak belirlenmesi. (İnönü Üniversitesi BAP (2010-2012), proje no: 2010/49) (Araştırmacı)
4. Amikasine bağlı akut böbrek hasarında montelukastın koruyucu ve tedavi edici etkileri. (İnönü Üniversitesi BAP (2010-2012), proje no: 2010/57) (Araştırmacı)
5. Aminoguanidinin 2,3,7,8-TCDD kaynaklı reproduktif hasara karşı koruyucu etkilerinin araştırılması. (İnönü Üniversitesi BAP (2011-2013), proje no: 2011/152) (Araştırmacı)
6. Farklı tip PCa hücre kültürlerinde apelin-13'ün etkilerinin araştırılması. (İnönü Üniversitesi BAP (2011-2012), proje no: 2011/180) (Araştırmacı)
7. Dosetakselin erkek ratlarda neden olduğu reproduktif hasar ve oluşan hasara karşı quercetin koruyuculuğunun araştırılması. (İnönü Üniversitesi BAP. 2011-2013, proje no: 2011/195) (Araştırmacı)
8. Sitagliptinin renal iskemi ve reperfüzyonda koruyucu etkisi. (2012 yılı (2012-2013), Tübitak 2209. Proje no: 214S567). (Danışman).
9. Üreme davranışlarının kontrolünde irisin hormonunun etkilerinin araştırılması. İnönü Üniversitesi BAP, 2013 (Proje yürütücüsü)
10. Deneysel Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarında Saksagliptinin Etkilerinin Araştırılması. İnönü Üniversitesi BAP, 2013 (Araştırmacı)
11. Erkek sıçanlarda periferal apelin-13 infüzyonunun hipotalamus-hipofiz-testiküler aks üzerindeki etkisi. İnönü Üniversitesi BAP (2013-2015), 2013 (Araştırmacı)

12. Erkek sıçanlara intraserebroventriküler irisin infüzyonunun hipotalamus-hipofiz-gonadal eksen üzerindeki etkilerinin araştırılması. (2015 yılı, Tübitak 2002 Hızlı destek, proje no: 214S567). (Proje yürütücüsü).
13. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Bilimsel Araştırma ve Akademik Becerilere Giriş Bilim Okulu. Tübitak 2229 projesi. 28 Eylül-1 Ekim 2017, Malatya. (Eğitimci)
14. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Bilimsel Proje Hazırlama ve Araştırma Metodolojisi Eğitimi. Tübitak 2229 projesi. 9-12 Kasım 2017, Malatya. (Koordinatör)

## **ESERLER**

### **A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:**

- A-1. Kilic S, Altınok MT, Ipek D, Beytur A, Baydinc YC, Gunes G. Color doppler sonography examination of partially obstructed kidneys associated with ureteropelvic junction stone before and after percutaneous nephrolithotripsy: Preliminary report. *Int J Urol* 2005;12:429-435.
- A-2. Yetkin E, Kilic S, Acıkgoz N, Ergin H, Aksoy Y, Sincer I, Akturk E, Beytur A, Sivri N, Turhan H. Increased prevalence of varicocele in patients with coronary artery ectasia. *Coronary Artery Disease*. 2005;16:261-264.
- A-3. Kilic S, Bayraktar N, Beytur A, Ergin H, Bayraktar M, Egri M. Can the levels of nitric oxide in the urine, serum and tumor tissue. Be putative markers for bladder cancer? *Int J Urol*. 2006;13:1079-1085.
- A-4. Beytur A, Soylu A, Ugras YM, Gunes A, Baydinc YC. Varikoselli hastalarda pampiniform pleksus ile brakial ven arasındaki kan gazı değerlerinin karşılaştırılması. *Balkan Med J*. 2010;27:137-141.
- A-5. Soylemez H, Beytur A, Gecit I, Karaman U, Ozer A, Calik S. Investigation of demodex spp. in perinea areas and faces of young men visiting the Urology polyclinic. *African Journal of Microbiological Researc*. 2010;4:1616-1619.
- A-6. Ozer A, Yakupogullari Y, Beytur A, Beytur L, Koroglu M, Salman F, Aydogan F. Risk factors for hepatitis B virus infection in Turkey: A population based, case-control study. *Hepatitis Monthly*. 2011;11:263-268.
- A-7. Ciftci O, Beytur A, Cakir O, Gurbuz N, Vardi N. Comparison of reproductive toxicity caused by cisplatin and novel platinum-N-heterocyclic carbane complex in adult male rats. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2011;109:328-333.
- A-8. Oguzturk H, Beytur A, Ciftci O, Turtay MG, Samdanci E, Dilek OF. Does 3G mobile phone radiofrequency affect oxidative stress, sperm characteristics and testis histology? *Fresenius Environmental Bulletein*. 2011;20:639-644.
- A-9. Binbay M, Istanbuluoglu O, Sofikerim M, Beytur A, Skolaris A, Akman T, Huri E, Kural AR, Muslumanoglu AY. Effect of simple malrotation on percutaneous nephrolithotomy: a matched-pair, multicenter analysis. *The Journal of Urology*. 2011;185:1738-1742.



- A-10.** Ciftci O, Beytur A, Vardi N, Ozdemir I. Evaluation of reproductive toxicity in male rats treated with novel synthesized ruthenium (II) and gold (I)-NHC complexes. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2012;38:40-46.
- A-11.** Kaya Y, Ari E, Demir H, Soylemez N, Cebi A, Alp H, Bakan E, Gecit I, Asicioglu E, Beytur A. Accelerated atherosclerosis in haemodialysis patients; correlation of endothelial function with oxidative DNA damage. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1164-1169.
- A-12.** Beytur A, Ciftci O, Oguz F, Oguzturk H, Yilmaz F. Montelukast attenuates side side effects of Cisplatin including testicular, spermatological and hormonal damage in male rats. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2012;69:207-213.
- A-13.** Beytur A, Binbay M, Sarihan ME, Parlakpınar H, Polat A, Gunaydın MO, Acet A. Dose dependent protective effect of ivabradine against ischemia reperfusion induced renal injury in rats. *Kidney Blood Press Res*. 2012;35:114-119.
- A-14.** Kose E, Beytur A, Dogan Z, Ekincioglu Z, Vardi N, Cinar K, Turkoz Y, Soysal H, Ekinci N. The effects of montelukast against amikacin-induced acute renal damage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:503-511.
- A-15.** Ciftci O, Ozdemir I, Aydin M, Beytur A. Beneficial effects of chrysin on reproductive system of adult male rats. *Andrologia* 2012;44:181-186.
- A-16.** Beytur A, Kose E, Sarihan ME, Sapmaz HI, Dogan Z, Cetin A, Vardi N, Turkoz Y, Ekinci N. Beneficial effects of montelukast against cisplatin induced acute renal damage in rats. *Renal Failure*. 2012;34:343-349.
- A-17.** Beytur A, Ciftci O, Aydin M, Cakir O, Timurkaan N, Yilmaz F. Protocatechuic acid prevents reproductive damage caused by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in male rats. *Andrologia* 2012;44(supp.):454-461.
- A-18.** Yucel A, Gulhas N, Aydogan MS, Erdogan MA, Beytur A, Tasdemir C, Ersoy MO. Single intrathecal fentanyl for combined spinal epidural anesthesia confers no advantage over hemodynamic effects in elderly patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16:207-212.
- A-19.** Ciftci O, Ozdemir I, Vardi N, Beytur A, Oguz F. Ameliorating effects of quercetin and chrysin on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced nephrotoxicity in rats. *Toxicology and Industrial Health* 2012;28:947-954.
- A-20.** Aglamis E, Ceylan C, Altinova S, Serefoglu EC, Beytur A. Comparison of changes in image of patients with renal calculi treated by pyelolithotomy or percutaneous lithotripsy. *Kuwait Medical Journal* 2012;44:113-117.
- A-21.** Oguzturk H, Ciftci O, Aydin M, Timurkaan N, Beytur A, Yilmaz F. The ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. *Andrologia*. 2012;44:243-249.

- A-22.** Piskin T, Unal B, Koz S, Ulutas O, Yagmur J, Beytur A, Kayhan B, Taskapan H, Sahin I, Baysal T. A kidney transplant center's initial experiences in eastern Turkey. *Transplantation Proceeding*. 2012;44:1685-1689.
- A-23.** Kaya Y, Ari E, Demir H, Gecit I, Beytur A, Kaspar C. Serum cadmium levels are independently associated with endothelial function in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2012;44:1487-1492.
- A-24.** Altintas R, Parlakpinar H, Beytur A, Vardi N, Polat A, Sagir M, Odabas GP. Protective effect of dexpanthenol on ischemia-reperfusion-induced renal injury in rats. *Kidney Blood Press Research* 2012;36:220-230.
- A-25.** Oguz F, Yildiz T, Beytur A, Soylemez H, Altintas R, Samdanci E, Alan S. Evaluation of the children with inguinoscrotal ectopic adrenal tissues. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2013;43(4):553-556.
- A-26.** Atar M, Soylemez H, Oguz F, Beytur A, Altunoluk B, Kahraman B, Islamoglu Y, Soyulu A. Effects of acute exercise on the diameter of the spermatic vein, and duration of reflux in patients with varicocele. *Scand J Urol Nephrol*. 2013;3:206-210.
- A-27.** Oguz F, Eltas A, Beytur A, Akdemir E, Uslu MO, Gunes A. Is there a relationship between chronic periodontitis and erectile dysfunction? *Journal of Sexual Medicine*. 2013;10(3):838-843
- A-28.** Altintas R, Polat A, Vardi N, Oguz F, Beytur A, Parlakpinar H. The protective effects of apocynin on kidney damage caused by renal ischemia-reperfusion. *Journal of Endourology*. 2013;27(5):617-624.
- A-29.** Oguz F, Ciftci O, Aydin M, Timurkaan N, Beytur A, Altintas R, Parlakpinar H. Aminoguanidine prevents testicular damage-induced- 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in male rats. *Andrologia*. 2013;45(4):225-231.
- A-30.** Altintas R, Beytur A, Oguz F, Tasdemir C, Kati B, Cimen S, Colak C, Gunes A. Assessment of urinary incontinence in the women in eastern Turkey. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1977-1982.
- A-31.** Altintas R, Oguz F, Beytur A, Ediz C, Gunes A, Ozer A. Comparison of results after fluoroquinolones and combination treatments in Type IIIA Chronic Prostatitis. *Actas Urologicas Espanolas*. 2013;37(10):619-624.
- A-32.** Altintas R, Oguz F, Tasdemir C, Beytur A, Cimen S, Gunes A, Colak C. The importance of instrument type in pediatric percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis*. 2014;42(2):149-153.
- A-33.** Altintas R, Polat A, Parlakpinar H, Vardi N, Beytur A, Oguz F, Sagir M, Yildiz A, Duran ZR. The effect of melatonin on acetylsalicylic acid-induced kidney and testis damage. *Hum Exp Toxicol*. 2014;33(4):383-395.
- A-34.** Ciftci O, Oguz F, Beytur A, Polat F, Altintas R, Oguzturk H. Lycopene prevents experimental priapism against oxidative and nitrosative damage. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(21):3320-3325.

- A-35.** Beytur A, Yakupogullari Y, Oguz F, Oflu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic Acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum Beta-lactamase-producing organisms. *Jundishapur J Microbiol.* 2015;8(1):E1-7.
- A-36.** Altintas R, Ciftci O, Aydin M, Akpolat N, Oguz F, Beytur A. Quercetin prevents docetaxel-induced testicular damage in rats. *Andrologia.* 2015;47(3):248-256.
- A-37.** Nuransoy A, Beytur A, Polat A, Samdanci E, Sagir M, Parlakpinar H. Protective effect of sitagliptin against renal ischemia reperfusion injury in rats. *Ren Fail.* 2015;37(4):687-693.
- A-38.** Sandal S, Tekin S, Seker FB, Beytur A, Vardi N, Colak C, Tapan T, Yildiz S, Yilmaz B. The effects of intracerebroventricular infusion of apelin-13 on reproductive function in male rats. *Neurosci Lett.* 2015 Aug 18;602:133-138.
- A-39.** Oguz F, Beytur A, Sarihan E, Oguz HK, Bentli R, Samdanci E, Kose E, Polat A, Duran ZR, Parlakpinar H, Ekinici N. Protective effects of molsidomine against doxorubicin-induced renal damage in rats. *Clin Invest Med.* 2016;39(1):E7-14.
- A-40.** Ekici K, Temelli O, Parlakpinar H, Samdanci E, Polat A, Beytur A, Tanbek K, Ekici C, Dursun IH. Beneficial effects of aminoguanidine on radiotherapy-induced kidney and testis injury. *Andrologia.* 2016;48(6):683-692.
- A-41.** Piskin T, Unal B, Kutluturk K, Yildirim IO, Berktas B, Dogan SM, Yagmur J, Coskun EI, Turkcuoglu I, Beytur A, Sanli M, Colak YZ, Oflu G, Taskapan H, Sahin I, Tabel Y, Kayabas U, Sarac K, Toprak HI Outcomes of Kidney Transplantations From the Same Deceased Donor to Two Different Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2017;49(3):460-463.

#### **B. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:**

- B-1.** S. Kılıç, M. Bayraktar, N. Bayraktar, H. Ergin, A. Beytur, M. Eğri. Mesane kanserinde serum immunglobulin (IgA, IgE, IgG, IgM), kompleman (C3, C4) ve C reaktif protein düzeyi değerlendirilmesi: Kontrollü prospektif klinik çalışma. *Türk Üroloji Dergisi.* 2005;31:495-502.
- B-2.** S. Kılıç, A. Beytur, B. Altunoluk, L. Beytur, F. Oğuz, R. Atmaca. İnfertilite nedeniyle eş spermi ile uygulanan 78 intrauterin inseminasyon (IUI) siklusunun sonuçları ve IUI başarısını etkileyen faktörler: Retrospektif bir çalışma. *Türk Üroloji Dergisi.* 2005;31:516-523.
- B-3.** S. Kılıç, N. Karadağ, A. Beytur, H. Ergin. Malakoplaki: İnvazif mesane kanserini taklit eden bir patoloji – olgu sunumu. *Üroloji Bülteni.* 2005;16:27-30.
- B-4.** S. Kılıç, A. Beytur, H. Ergin, YC. Baydıncı. Reimplantation of a penile prosthesis with a modified immediate salvage procedure in prosthesis infection: Case report and literature review. *İnönü Tıp Dergisi.* 2005;12:261-264.
- B-5.** S. Kılıç, N. Karadağ, B. Altunoluk, A. Beytur, S. Karaca. Acute Urinary retention in an old male caused by a prostatic urethral polyp. *İnönü Tıp Dergisi.* 2006;13:51-53.

- B-6.** A. Beytur, Ü. Karaman, E. Şamdancı, Y. Yakupoğulları, Y. Tatar. Primer renal hidatik kist olgusu. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2009;33:236-238.
- B-7.** A. Güneş, H. Altaş, A. Beytur, E. Gedik. Tüplü ve tüpsüz perkütan nefrolitotomi yapılan olguların hematolojik, biyokimyasal parametreler ve ameliyat sonrası analjezik ihtiyaçları açısından değerlendirilmesi. Yeni Üroloji Dergisi 2009;5:63-69.
- B-8.** A. Beytur, H. Söylemez, F. Oğuz, İ. Geçit, S. Karaca, E. Ağlamış. Altı devlet hastanesinde yapılan üreterorenoskop ile taş çıkarma işlemlerinin komplikasyonları açısından değerlendirilmesi. Yeni Üroloji Dergisi 2009;5:133-136.
- B-9.** T. Karataş, A. Beytur, Bladder herniation in recurren inguinal hernia. KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2009;2:53-54.
- B-10.** A. Beytur, FR. Yalçınkaya. Aşırı aktif mesane tedavisinde farmakoterapi. Türk Üroloji Seminerleri Dergisi 2010;1:32-36.
- B-11.** A. Beytur, E. Şamdancı, N. Şahin, Y. Tatar. Urinary retention caused by a prostatic polyp. İnönü Tıp Dergisi 2010;17:113-115.
- B-12.** A. Beytur, S. Tekin, T. Keleştimur, Z. Ergin, S. Sandal. Yeni sentezlenen bir tiyosemikarbazon türevinin prostat kanseri hücre kültürleri üzerine antikanserojenik özelliklerinin belirlenmesi: in vitro bir çalışma. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Derg. 2011;25:25-32.
- B-13.** FR. Yalçınkaya, A. Beytur. BPH tedavisinde lazer kullanımı. Türk Üroloji Seminerleri Dergisi 2011;2:140-141.
- B-14.** Çakır İE, Şamdancı E, Beytur A, Nurkabulov Z, Aydın NE. Xsantogranulomatous epididymo-orchitis. İnönü Tıp Derg. 2011;18:126-128.
- B-15.** A. Beytur, Y. Yakupoğulları. ESBL üreten E.colinin neden olduğu yüksek PSA düzeyli bir kronik prostatit olgusu. İnönü Tıp Dergisi 2011;18:119-121.
- B-16.** Köse E, Beytur A, Sapmaz HI, Doğan Z, Türköz Y, Ekinci N. Metotreksatın neden olduğu akut böbrek hasarına karşı montelukastın etkileri. İnönü Tıp Dergisi 2011;18:73-77.
- B-17.** A. Beytur, İ. Geçit, Ü. Karaman, S. Şener, M. Karadan, E. Karcı. The presence of the pubic louse *Phthirus pubis* in two patients complaining from tick infestation. European Journal of General Medicine. 2011;8:160-162.
- B-18.** F. Oğuz, A. Güneş, A. Beytur, H. Söylemez, B. Katı, E. Şamdancı. Böbrek toplayıcı tübül kanseri: olgu sunumu. Fırat Tıp Dergisi. 2011;16:212-214.
- B-19.** H. Söylemez, YM. Uğraş, A. Beytur, F. Oğuz, M. Kuruş, AB. Karabulut. Sigara dumanına maruz bırakılmış sıçanlarda resveratrolun testis dokusundaki antioksidan etkisinin araştırılması Türk Üroloji Dergisi 2011;37:235-241.

- B-20.** Altunoluk B, Soylu A, Beytur A, Söylemez H, Baydinç C. Alt üriner yol semptomu nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda bozulmuş böbrek fonksiyonları. Türk Üroloji Dergisi 2011;37:147-152.
- B-21.** A. Beytur, B. Katı. Böbrekte unutulmuş DJ stent parçasının perkütan cerrahi ile çıkarılması. Van Tıp Dergisi. 2011;18:214-216.
- B-22.** İ. Geçit, E. Benli, A. Beytur, İ. Keleş, A. Korulmaz. Bingöl yöresinde çocuk hastalarda escherichia coli direnci. J Clin Anal Med. 2012;3:271-273 (DOI: 10.4328/JCAM.679)
- B-23.** MO. Günaydın, A. Beytur, YM. Uğraş, A. Güneş. Daha önce açık nefrolitotomi veya perkütan nefrolitotomi yapılmasının perkütan nefrolitotomi üzerine etkisi. Kocatepe Tıp Dergisi. 2012;13:1-8.
- B-24.** A. Beytur, İ. Geçit, H. Söylemez, F. Oğuz, S. Karaca, A. Güneş, R. Altıntaş. Basit böbrek kistlerinin ultrasonografi eşliğinde perkütan aspirasyonu ve alkol uygulanması. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012;1:29-31.
- B-25.** R. Altıntaş, F. Oğuz, A. Beytur, S. Çimen, A. Güneş. Skrotal tümörü taklit eden tüberküloz epididimit: Olgu sunumu. Yeni Üroloji Dergisi. 2012;7:50-52
- B-26.** YK. Tekin, H. Oğuztürk, MG. Turtay, A. Beytur, E. Çelik. Gebelikte akut karın tanı zorluğu: olgu sunumu. Okmeydanı Tıp Dergisi 2012;28:167-169.
- B-27.** R. Altıntaş, F. Oğuz, A. Beytur, S. Çimen, A. Güneş. Skrotal sebace kistle karışabilen nadir bir skrotum hastalığı: İdiyopatik skrotal kalsinozis. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012;2:64-65.
- B-28.** R. Altıntaş, A. Beytur, F. Oğuz, , S. Çimen. Transrektal ultrasonografi eşliğinde girişim sonrası Fournier Gangreni. Üroloji Bülteni 2012
- B-29.** E. Köse, A. Beytur, F. Oğuz. Böbrek alt kaliks infundibulum çapının ESWL başarısına etkisi. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2013;1:43-45.
- B-30.** R. Altıntaş, F. Oğuz, C. Taşdemir, A. Beytur, S. Çimen, A. Güneş. Metastazı nedeniyle teşhis edilen asemptomatik dev renal kitle: Olgu sunumu. Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi. 2013;4(4):535-537.
- B-31.** R. Altıntaş, A. Beytur, F. Oğuz, C. Ediz, A. Güneş. Adölesan varikoselin klinik görünümü ve belirtilerinin önemi. Yeni Üroloji Dergisi. 2013;8(2):36-39.