

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA GENİŞLETİLMİŞ  
PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ SEMPTOM  
ÖLÇEĞİNİN TÜRKİYE'DE GEÇERLİĞİNİN VE  
GÜVENİRLİĞİNİN GÖSTERİLMESİ**

**Dr. Burak TİLKİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2023**



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA GENİŞLETİLMİŞ  
PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ SEMPTOM  
ÖLÇEĞİNİN TÜRKİYE'DE GEÇERLİĞİNİN VE  
GÜVENİRLİĞİNİN GÖSTERİLMESİ**

**Dr. Burak TİLKİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**Danışman Öğretim Üyesi**

**Prof. Dr. Pervin HÜR MÜZ**

**ANKARA**

**2023**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndaki beş yıllık eğitim sürecimde radyasyon onkolojisi alanındaki engin tecrübelerini benimle paylaşan, bir meslek sahibi olmamda sonsuz emekleri olan ve beni bu güzel ailenin bir ferdi kabul ederek sahiplenen başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Gökhan Özyiğit olmak üzere Prof. Murat Gürkaynak, Prof. Dr. Faruk Zorlu, Prof. Dr. Ferah Yıldız, Prof. Dr. Mustafa Cengiz, Prof. Dr. Gözde Yazıcı, Prof. Dr. Melis Gültekin ve Doç. Dr. Sezin Yüce Sarı'ya sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesi sayesinde eğitim hayatımda çok kıymetli şeyler öğrendiğim, örnek kişiliği ile bana her zaman yol gösteren tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Pervin Hürmüz'e teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Tez çalışmamın oluşmasında büyük katkıları olan, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, mesleki ve manevi anlamda desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fadıl Akyol'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Tez çalışmamda yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmamda büyük emekleri ve katkısı olan, mesleki bilgi ve tecrübesiyle eğitim hayatıma çok katkıları bulunan Hacettepe Üniversitesi Prevanatif Onkoloji Bilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Dr. Deniz Yüce'ye teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Anabilim Dalımızda beş yıl boyunca birlikte çalıştığım, en zor günlerimde yanımda olan, kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan her zaman memnuniyet duyduğum, her hastamızda birlikte emek verdiğimiz bölümümüzün saygıdeğer fizik mühendisi, hemşire, tekniker, tıbbi sekreter ve tüm personellerine en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

En zor zamanlarımda yanımda olan, desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen, birlikte çıktığımız bu yolu gururla tamamlamamı sağlayan çok kıymetli eşim Selin Saygılı Tilki'ye ve bu süreçte ailemize katılan, hayatıma eşsiz güzellikler katan sevgili oğlum Deniz Alp Tilki'ye sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Burak Tilki, Prostat Kanseri Hastalarda Genişletilmiş Prostat Kanseri Karma Endeksi Semptom Ölçeğinin Türkiye’de Geçerliğinin ve Güvenirliğinin Gösterilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.** Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanser olup özellikle lokalize hastalıkta uzun yaşam süreleri beklenmektedir. Tedavi sonrası süreçte tedaviye bağlı yan etkiler görülebilmekte, bu durum hastaların yaşam kalitesi (YK)’ni etkileyebilmektedir. Genişletilmiş Prostat Kanseri Karma Endeksi Semptom Ölçeği (Expanded Prostate Cancer Index Composite – EPIC), 2000 yılında geliştirilen ve prostat kanserli hastalarda YK’ni ölçen bir semptom ölçeğidir. Birçok farklı dile çevrilen ve validasyon çalışmaları yapılan bu ölçek global olarak günlük pratikte sıkça kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında EPIC ölçeğinin Türkçe’ye çevirisinin yapılması ve sonrasında ölçeğin geçerlik ve güvenirlilik analizleri yapılarak Türkçe validasyonunun sağlanması amaçlanmıştır. Çevirisi yapılan Türkçe EPIC, EORTC-QLQ C30 ve PR25 ölçekleri ile birlikte beş ayrı zamanda hastalara uygulanmıştır. Çalışmaya prostat kanseri tanısı alan ve bölümümüzde definitif veya postoperatif RT uygulanan 105 hasta dahil edilmiştir. Ölçeğin güvenirlilik analizlerinde tüm ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.866, ana ölçeklerin Cronbach alfa değerleri ise 0.654 - 0.969 arasında ölçülmüş olup ölçeğin iç tutarlılığının son derece iyi olduğu ortaya konulmuştur. Test-tekrar test analizlerinde ana ölçeklerin korelasyon değerleri 0.413-0.861 arasında ölçülmüş olup ölçeğin tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır. 20 hasta ile yapılan pilot çalışma başarıyla tamamlanmış, böylece görünüş geçerliği sağlanmıştır. Değişime duyarlılık analizi, ölçekler arası korelasyon, kriter geçerliği ve açıklayıcı faktör analizleri yapılmış olup analizlerin tamamında ölçeğin geçerliğini kanıtlayan sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak Türkçe EPIC ölçeğinin geçerliği ve güvenirliliği kanıtlanmış, ölçeğin Türkçe’ye validasyonu sağlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşam Kalitesi, Prostat Kanseri, Radyoterapi, Validasyon Çalışması, Stereotaktik Beden Radyoterapisi

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 2 Nisan 2019 tarihinde GO 19/331 kayıt numarası ile onay alınmıştır.

## ABSTRACT

**Tilki Burak, Turkish Validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite in Prostate Cancer Patients. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiation Oncology, Ankara, 2023.** Prostate cancer is the most common cancer in men, and long life spans are expected, especially in localized diseases. Treatment-related side effects may occur in the post-treatment period, which may affect the patient's quality of life (QOL). The Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) is a symptom scale developed in 2000 that measures QoL in prostate cancer patients. This scale, translated into many different languages and validated, is frequently used in daily practice globally. This thesis aims to translate the EPIC scale into Turkish and then provide Turkish validation by making validity and reliability analyses of the scale. The translated Turkish EPIC was administered to the patients five times with the EORTC-QLQ C30 and PR25 scales. The study included one hundred five patients diagnosed with prostate cancer and undergoing definitive or postoperative RT in our department. In the reliability analysis of the scale, Cronbach's alpha values of the whole scale were measured between 0.866, and Cronbach's alpha values of the main scales were measured between 0.654 and 0.969. It was revealed that the internal consistency of the scale was excellent. In the test-retest analysis, the correlation values of the main scales were measured between 0.413 and 0.861, and the reproducibility of the scale was proven. The pilot study with 20 patients was successfully completed, thus providing face validity. Sensitivity to change analysis, the correlation between scales, criterion validity, and explanatory factor analyses were performed, and results proving the scale's validity were obtained in all analyses. As a result, the validity and reliability of the Turkish EPIC scale have been proven, and the scale has been validated in Turkish.

**Key Words:** Quality of Life, Prostate Cancer, Radiotherapy, Validation Study, Stereotactic Body Radiotherapy

This study was approved by the Hacettepe University Ethics Committee of Non-Invasive Clinical Research with the registration number of GO 19/331 on April 2<sup>nd</sup>, 2019.

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostatın Anatomisi, Fizyolojisi ve Çevre Organlarla İlişkisi	3
2.2. Prostat Kanserinde Epidemiyoloji	4
2.3. Prostat Kanserinde Etiyolojik Faktörler	4
2.3.1. Yaş	4
2.3.2. Hormonal Faktörler	5
2.3.3. Irksal veya Etnik Çeşitlilik	5
2.3.4. Beslenme ile İlgili Faktörler	6
2.3.5. Herediter Faktörler	6
2.3.6. Prekanseroz Lezyonlar	6
2.4. Prostat Kanserinde Tanı ve Evreleme	7
2.4.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)	7
2.4.2. Tümör Derecesi (Gleason Skoru)	8
2.4.3. Klinik ve Patolojik Evreleme	9
2.4.3.1. T Evresi	9
2.4.3.2. N Evresi	9
2.4.3.3. M Evresi	10
2.5. Prostat Kanserinde Görüntüleme	10
2.5.1. Ultrasonografi (USG)	10
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	10
2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	11

2.5.4. Kemik Sintigrafisi (KS)	12
2.5.5. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Görüntüleme	12
2.6. Prostat Kanserinde Başlıca Tedavi Yöntemleri	13
2.6.1. Cerrahi	14
2.6.2. Eksternal Radyoterapi (ERT)	14
2.6.3. Brakiterapi (BRT)	16
2.6.4. Postoperatif Radyoterapi (RT)	17
2.6.5. Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)	18
2.7. Prostat Kanseri Tedavilerinin Yan Etki Profilleri	19
2.7.1. Radikal Prostatektomi (RP)	19
2.7.2. Eksternal Radyoterapi (ERT)	20
2.7.3. Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)	22
2.8. Prostat Kanserinde Yaşam Kalitesi	23
2.8.1. Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)	23
2.8.2. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ) C30	27
2.8.3. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ) PR25	30
2.9. Geçerlik ve Güvenirlik Tanımı ve Analiz Türleri	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. EPIC Ölçeğinin Türkçe Validasyonu	36
3.2. Etik Kurul Onayı	38
3.3. RT Detayları	38
3.4. İstatistik	38
4. BULGULAR	40
4.1. Hastaların Genel Özellikler	40
4.2. EPIC Ölçeğinin Genel Sonuçları	42
4.3. EPIC Ölçeğinin Geçerlik ve Güvenirlik Analizlerinin Sonuçları	46
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62



## KAYNAKLAR

63

## EKLER

Ek.1. NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflaması

Ek.2. AJCC 8. Baskı Prostat Kanseri Evrelemesi

Ek.3. Aydınlatılmış Onam Formu

Ek.4. Yapılacak Çalışmalar İçin Orijinal EPIC Çalışmasının Yürütücüleri Tarafından Verilen İzin Belgesi

Ek.5. Türkçe EPIC Ölçeği

Ek.6. Türkçe EPIC Ölçeğinin Açıklayıcı Faktör Analizleri Sonuçları

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b><math>\alpha/\beta</math></b>	: Alfa/beta
<b><math>^{11}\text{C}</math></b>	: $^{11}\text{C}$ kolin
<b><math>^{18}\text{F}</math></b>	: $^{18}\text{F}$ sodyum florid
<b><math>^{68}\text{Ga}</math></b>	: $^{68}\text{Ga}$ Galyum
<b>3B-KRT</b>	: Üç boyutlu konformal radyoterapi
<b>AAH</b>	: Atipik adenomatöz hiperplazi
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADT</b>	: Androjen deprivasyon tedavisi
<b>AJCC</b>	: American Joint Commission on Cancer
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>ASTRO</b>	: American Society for Radiation Oncology
<b>AUA</b>	: American Urological Association
<b>BPH</b>	: Benign prostat hiperplazisi
<b>BRT</b>	: Brakiterapi
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CBCT</b>	: Cone-beam computed tomography
<b>CP</b>	: Clinical Practice
<b>CS</b>	: Cerrahi sınır
<b>Cs-131</b>	: Sezyum-131
<b>ÇAA</b>	: Çeyrekler arası aralık
<b>DAG</b>	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
<b>DEXA</b>	: Temel kemik mineral yoğunluğu
<b>DHT</b>	: Dihidrotestosteron

<b>DK</b>	: Dinamik kontrastlı
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>DVH</b>	: Doz-volüm histogramı
<b>EAU</b>	: European Association of Urology
<b>EORTC-QLQ</b>	: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
<b>EPIC</b>	: Expanded Prostate Cancer Index Composite
<b>EPU</b>	: Ekstraprostatik uzanım
<b>ERT</b>	: Eksternal radyoterapi
<b>FDG</b>	: Florodeoksiglukoz
<b>frk</b>	: Fraksiyon
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GKRT</b>	: Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi
<b>GS</b>	: Gleason skorlaması
<b>GÜS</b>	: Genitoüriner sistem
<b>Gy</b>	: Gray
<b>HDR</b>	: High dose rate
<b>HT</b>	: Hormonal tedavi
<b>I-125</b>	: İyot -125
<b>ICC</b>	: Sınıflar arası korelasyon katsayısı
<b>KPS</b>	: Karnofsky Performans Skoru
<b>KS</b>	: Kemik sintigrafisi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>KVH</b>	: Kardiyovasküler hastalık

<b>LDR</b>	: Low dose rate
<b>LHRH</b>	: Luteinizing hormone-releasing hormone
<b>LRP</b>	: Laparoskopik radikal prostatektomi
<b>mL</b>	: mililitre
<b>MP</b>	: Multiparametrik
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NCCN</b>	: National Cancer Center Network
<b>ng</b>	: nanogram
<b>Örn</b>	: Örneğin
<b>PBRT</b>	: Proton-beam radyoterapi
<b>Pd-103</b>	: Paladyum-103
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi
<b>PI-RADS</b>	: Prostate Imaging Reporting and Data System
<b>PİN</b>	: Prostatik intraepitelyal neoplazi
<b>PLND</b>	: Pelvik lenf nodu diseksiyonu
<b>PSA</b>	: Prostat spesifik antijen
<b>PSMA</b>	: Prostat spesifik membran antijeni
<b>r</b>	: Korelasyon katsayısı
<b>RP</b>	: Radikal prostatektomi
<b>RRP</b>	: Radikal retropubik prostatektomi
<b>RT</b>	:Radyoterapi
<b>RTOG</b>	: Radiation Therapy Oncology Group
<b>RYRP</b>	: Robot yardımcı radikal prostatektomi
<b>SBRT</b>	: Stereotaktik beden radyoterapisi
<b>SV</b>	: Seminal vezikül

<b>SVİ</b>	: Seminal vezikül invazyonu
<b>T</b>	: Tesla
<b>T1A</b>	: T1 ağırlıklı
<b>T2A</b>	: T2 ağırlıklı
<b>TRUS</b>	: Transrektal ultrasonografi
<b>UCLA-PCI</b>	: University of California Los Angeles-Prostate Cancer Index
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>VMAT</b>	: Volumetrik ark terapi
<b>YART</b>	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi
<b>YK</b>	: Yaşam kalitesi

**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> EPIC Ölçeğinin İngilizce Orijinal Versiyonu	25
<b>2.2.</b> EORTC-QLQ C30 Türkçe Versiyonu	28
<b>2.3.</b> EORTC-QLQ PR25 Türkçe Versiyonu	31
<b>4.1.</b> Türkçe EPIC'in Ana Ölçek Puanlarının Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi	45

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b> Geç RT Morbiditesi için RTOG Derecelendirme Sistemi	20
<b>2.2.</b> EORTC-QLQ C30 leğinin Skalaları, Soru Sayıları ve Numaraları	30
<b>2.3.</b> EORTC-QLQ PR25 leğinin Skalaları, Soru Sayıları ve Numaraları	33
<b>3.1.</b> Orijinal EPIC ve Türkçe EPIC leklerinin Soru Dağılımları ve ölçeklerdeki Soruların Karşılık Gelen Numaraları	37
<b>4.1.</b> Hastaların Genel zellikleri	41
<b>4.2.</b> Genel leklerin Değerlendirilmesi	42
<b>4.3.</b> riner Alt leklerinin Değerlendirilmesi	43
<b>4.4.</b> Bağırsak Alt leklerinin Değerlendirilmesi	43
<b>4.5.</b> Seksüel Alt leklerinin Değerlendirilmesi	44
<b>4.6.</b> Hormonal Alt leklerinin Değerlendirilmesi	45
<b>4.7.</b> Türkçe EPIC leğinin, Ana ve Alt lekler ile Birlikte Güvenirliklerinin Değerlendirilmesi	47
<b>4.8.</b> Alt lekler Arasındaki lekler Arası Korelasyon Sonuçları	48
<b>4.9.</b> EORTC-QLQ C30 ve Türkçe EPIC lekleri Arasındaki lekler Arası Korelasyon Sonuçları	50
<b>4.10.</b> EORTC-QLQ PR25 ve Türkçe EPIC lekleri Arasındaki lekler Arası Korelasyon Sonuçları	51

## 1. GİRİŞ

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanser türü olup erkeklerde en ölümcül ikinci kanser türüdür<sup>1</sup>. Türkiye’de 2020 yılında yaklaşık 19.450 yeni prostat kanseri vakası görülmüş olup yılda yaklaşık 5.500 hastanın prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir<sup>2</sup>.

Prostat kanserinde hastalığın evresine bağlı olarak radikal prostatektomi (RP), eksternal radyoterapi (ERT), brakiterapi (BRT), aktif izlem, androjen deprivasyon tedavisi (ADT), kemoterapi (KT) gibi birçok tedavi yöntemi tek başına veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır<sup>3</sup>. Radyoterapi (RT), prostat kanserinin ana tedavi basamaklarından biri olup erken evreden metastatik evreye kadar çok geniş kullanım alanı mevcuttur. Ancak RT’nin tek başına veya diğer tedavilerle kombinasyonlarına bağlı olarak başlıca gastrointestinal sistem (GİS), genitoüriner sistem (GÜS), seksüel ve hormonal yan etkileri olmaktadır. Bu yan etkilerin derecesine bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi (YK)’ni önemli ölçüde etkilemektedir.

Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC), 2000 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde geliştirilen, prostat kanserli hastalarda uygulanan tedavilerin hastaların YK’ne etkisini ölçen bir semptom ölçeğidir<sup>4</sup>. Bu ölçeğin diğer ölçeklerden başlıca farkları BRT, RP, ERT gibi lokalize prostat kanserinin primer tedavisinde kullanılan en yaygın üç güncel tedavi modalitesini bir arada değerlendirebilmesi ve neoadjuvan veya adjuvan ADT kullanımına bağlı androjen yoksunluğu semptomlarını da ölçeğe dahil etmesidir. 2000 yılında yapılan ilk çalışmada aynı zamanda validasyonu da tamamlanmıştır<sup>4</sup>.

Hem sık kullanımı, hem de objektif değerlendirme imkanı sağlaması nedeniyle EPIC, dünyada günlük pratikte sık kullanılan bir semptom ölçeğidir. Ancak ölçeğin Türkçe’ye valide edilmiş formu henüz yoktur. Bu çalışmada EPIC formlarının Türkçe’ye çevrilmesi ve çevirisi yapılan formun Türkçe validasyonunun yapılması amaçlanmıştır. Ayrıca EPIC formu ile eşzamanlı olarak, standart olarak kullanılan ve daha önce validasyonu yapılmış European Organization for Research and Treatment



of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ) C30 ve EORTC-QLQ PR25 formları da uygulanarak genel ve hastalığa özđü YK'nin değerlendirilmesi amaçlanmıştır <sup>5,6</sup>.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prostatın Anatomisi, Fizyolojisi ve Çevre Organlarla İlişkisi

Prostat, pelvik bölgede yer alan bir organ olup mesanenin tabanında yerleşimli ekzokrin bir bezdir. Arkada rektum ile Denonvilliers fasyası (rektovezikal septum) aracılığıyla ayrılır. Lateralde levator ani kaslarıyla çevrilidir. Ön yüzün üstteki kısmı mesane ile, alttaki kısmı periprostatik fasya ile komşudur. Proksimal üretra prostat tarafından çevrilidir. Bu seviyede üretra bir kas tabakası tarafından çevrenmiştir. Bu tabaka proksimalde düz kaslardan oluşup retrograd ejakülasyonu engeller. Daha distalde (prostat apeksine doğru) çizgili kaslardan oluşup idrar kontrolünde önemli rol oynamaktadır.

Prostat bezinin ana işlevi, spermi koruyan ve besleyen seminal sıvının üretilmesidir. Bu sıvının yaklaşık %30'u prostat tarafından salgılanırken, kalan kısmı seminal vezikül (SV)'ler, testisler ve bulboüretral bezlerden salgılanır. Bu sıvıya asit fostataz ve prostat spesifik antijen (PSA) dahil olmak üzere birçok enzim eklenir. PSA, seminal pıhtıların çözünmesinde rol oynayan bir serin proteazdır. Normalde kanda düşük konsantrasyonda bulunduğundan, prostat kanseri taraması ve tedavi sonrası hastalığın izlemi açısından en önemli belirteçlerden biridir.

Prostat, anatomik olarak santral zon, transizyonel zon ve periferik zon olmak üzere üç ana anatomik bölgeden oluşur. Periferik zon, prostatın en büyük bölgesi olup prostat hacminin yaklaşık %70'ini oluşturur. Prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN)'lerin ve karsinomların en sık geliştiği bölgedir. Santral zon, prostat tabanını ve ejakülatör kanalı içeren bölgedir ve prostat hacminin yaklaşık %25'ini oluşturur. Transizyonel zon prostatın en küçük bölgesi olup prostat hacminin yaklaşık %5'ini oluşturur. Benign prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle yaşlandıkça hacmi büyür.

Prostatik kapsül, iç tabakası düz kaslardan ve dış tabakası kollajen yapıdan oluşan bir kapsül olup prostatın etrafını sarar.

Prostatın sinirsel uyarımı posterolateral kenarında uzanan nörovasküler demet ile sağlanmaktadır. Otonom ganglionlar, nörovasküler demetin yakınında kümelenir

ve buradan çıkan küçük sinir gövdeleri kapsül içerisine girerek prostat bezi içerisine dağılır.

SV'ler, prostatın posterior ve superiorunda yerleşimli olup sağ ve sol olmak üzere çift gland yapısındadır. Her iki testiste üretilen spermiler vas deferensler ile SV'lere taşınır. Veziküller hem glandüler dokuya hem de kas dokusuna sahiptir. Kas dokusu, seminal sıvıyı ve spermi üretradan ve penisten dışarı taşımak için kasılır.

## **2.2. Prostat Kanseri Epidemiyoloji**

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanser türü olup erkeklerde en ölümcül ikinci kanser türüdür<sup>1</sup>. Türkiye'de 2020 yılında yaklaşık 19.450 yeni prostat kanseri vakası görülmüş olup yılda yaklaşık 5.500 hastanın prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir<sup>2</sup>. Özellikle PSA kullanımının yaygınlaşması ile birlikte erken tanı ve tedavi tüm dünyada yaygınlaşmaktadır ve bunun sonucunda prostat kanserine bağlı ölüm oranları geçmiş yıllara göre azalmaktadır. Siegel ve ark.'larının yaptığı çalışmada ABD'de 1990 yılında 100.000 erkek başına 38.56 ölüm gözlenirken, 2005-2009 yılları arasında bu sayı 100.000'de 19.5'e gerilemiştir<sup>7</sup>.

## **2.3. Prostat Kanseri Etiyolojik Faktörler**

Prostat kanseri ile ilişkili hem çevresel hem de kişisel birçok faktör tanımlanmıştır, ancak hangi faktörlerin doğrudan prostat karsinogenezini başlattığı veya desteklediği henüz anlaşılmamıştır.

### **2.3.1. Yaş**

Yaş, prostat kanseri ile ilişkili en önemli faktörlerden biridir, çünkü ileri yaştaki erkeklerin otopsi serilerinin çoğunda prostat bezinde klinik bulgu vermeyen histolojik kanser bulgusu vardır<sup>8</sup> ve klinik tespit oranı, yaş ile doğrudan ilişkilidir<sup>9</sup>. Yaş ile birlikte immün sistemin yaşlanması, daha yüksek oksidatif stres seviyeleri, kanserojenlere uzun süre maruz kalma ve DNA hasarına verilen yanıtın bozulması gibi birçok neden ortaya konulsa da, bu faktörlerin ilişkisi açısından kesin bir kanıt yoktur.

### 2.3.2. Hormonal Faktörler

Yapılan bazı araştırmalar, hormonların prostat kanseri oluşumunda önemli rol oynadığını öne sürse de, etki mekanizmaları ve etkileşimleri tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan çalışmaları, kronik testosteron maruziyetinin kanserojenlerin prostat dokuları üzerindeki etkilerini belirgin şekilde arttırdığını göstermektedir <sup>10</sup>. Ayrıca, androjen stimölasyonu altında hem BPH hem de prostat kanseri aynı anda gelişmekte ve bazı raporlar, BPH olan erkeklerin prostat kanseri gelişimi için yüksek risk altında olduğunu öne sürmektedir <sup>11</sup>.

Testosteron dolaşımdaki ana androjendir, ancak prostat ve diğer periferik dokularda 5 $\alpha$ -redüktaz tarafından dihidrotestosteron (DHT)'a dönüştürölür. DHT, androjen reseptörüne bağlanır ve nükleer translokasyona, transkripsiyonel ve androjene duyarlı genlerin aktivasyonuna yol açar. 5 $\alpha$  redüktaz aktivitesi çeşitli etnik gruplarda farklıdır ve prostat kanserlerinin ırka göre değişken insidansını ve agresifliğini kısmen açıklayabilir <sup>12,13</sup>.

### 2.3.3. Irksal veya Etnik Çeşitlilik

Prostat kanseri insidansı, coğrafi faktörlere bağlı olarak belirgin irksal/etnik çeşitlilik ile karakterizedir <sup>9</sup>. Giovannuci ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre Afrika kökenli Amerikalılarda prostat kanseri gelişme riski anlamlı oranda daha fazla görölmüştür <sup>14</sup>. Ancak, ırk/etnisite ve çevresel faktörler arasında karmaşık bir etkileşim mevcuttur. Örneğin (örn.), belirli bir irksal/etnik gruptaki (örn., Japonlar) kanser insidansı, bu grubun göç ettiği coğrafi bölgedeki (örn., ABD) nüfusa doğru kayma eğilimi gösterir <sup>15</sup>. Ayrıca, belirli irksal/etnik gruplar (örn., Afrikalı Amerikalılar) daha ileri prostat kanseri ile tanı alır ve hastalık toplumun diğer üyelerine (örn., beyazlar) göre daha kötü evrede ortaya çıkabilir <sup>16,17</sup>. Hormonal, diyetetik, genetik ve sosyoekonomik faktörlerin irksal varyasyonları bulgulardaki bu farklılıkları açıklayabilir <sup>18,19</sup>, ancak bu konuda kesin kanıtlar yoktur ve ırk/etnisite ile prostat kanseri riski arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla araştırma gereklidir.

### 2.3.4. Beslenme ile İlgili Faktörler

Beslenme ile ilgili faktörlerin prostat kanserinin oluşumundaki rolünü ayırt etmek zordur, çünkü bu alanda yapılan araştırmalar diğer risk faktörleriyle olan etkileşimler nedeniyle kafa karıştırmaktadır. Prostat kanseri insidansında diyet temelli olabilecek ırksal/etnik köken ve coğrafi farklılıklar vardır. Özellikle çok yağlı beslenme prostat kanseri insidansı ve mortalitesi ile ilişkili görünmektedir<sup>18,20,21</sup>, buna karşın retinol, bazı karotenoidler (örn., likopen), fitoöstrojenler ve D vitamini prostat kanserine karşı koruyucu olabilir<sup>20,22-24</sup>. Ayrıca Sinha ve ark.'larının yaptığı bir prospektif kohort çalışmasının sonucunda toplam prostat kanseri insidansı ve lokal ileri hastalık insidansı ile işlenmiş ve kırmızı et tüketimi arasında bir ilişki olduğu bildirmiştir<sup>25</sup>.

### 2.3.5. Herediter Faktörler

Yapılan birkaç çalışmada, prostat kanserinin ailesel yatkınlığı gözlemlenmiştir ve genetik yapının hastalığa yatkınlığı arttırabileceği öne sürülmüştür<sup>26,27</sup>. Prostat kanseri vakalarının %5-15' inin kalıtsal veya ailesel olduğu ve tipik olarak sporadik vakalardan daha erken yaşta teşhis edildiği tahmin edilmektedir<sup>26</sup>. Prostat kanserinin ailesel yatkınlığını bildiren 33 çalışmanın meta-analizinde, birinci derece akraba (baba veya erkek kardeş) için havuzlanmış oran 2.48'dir. İki veya daha fazla birinci derece akraba etkilenmişse, göreceli risk 4.39' e yükselmiştir<sup>28</sup>.

### 2.3.6. Prekanseröz Lezyonlar

Atipik epitelyal lezyonlar prostat kanserinin öncü lezyonları olabilir ve bunların prostat biyopsisindeki varlığı kanser gelişimi için risk faktörü oluşturabilir. Bu lezyonlar ki kategoride sınıflandırılır: PİN ve atipik adenomatöz hiperplazi (AAH).

PİN, hücrel proliferasyonun morfolojik bir devamlılığı olarak kabul edilir ve bu devamlılığın sonucunda prekanseröz lezyon aşamasını oluşturur. Diğer prekanseröz lezyonlara göre prostat kanseri ile daha güçlü bir şekilde ilişkilidir<sup>29</sup>. Düşük ve yüksek dereceli PİN olarak iki gruba ayrılır ve yüksek dereceli PİN invaziv karsinomun öncüsü olarak kabul edilir<sup>29,30</sup>. Çalışmalar, PİN'in prostat kanserinden 10 yıl veya daha fazla bir süre önce başladığını ve düşük dereceli PİN'in ilk olarak yaşamın üçüncü on yılında ortaya çıktığını göstermektedir<sup>31</sup>.

## 2.4. Prostat Kanserinde Tanı ve Evreleme

Erken evre prostat kanserli hastaların çoğu asemptomatiktir, çünkü kanserler çoğunlukla bezin periferik bölgesinde ortaya çıkar. Bununla birlikte, tümör transizyonel bölgeden de gelişebilir ve/veya bu bölgeye doğru ilerleyebilir. Bu durumda prostatik üretraya baskı yaparak obstrüktif semptomlara neden olabilir. Başlangıçta 'prostatizm' olarak adlandırılan kesik kesik idrar yapma, idrar akımında azalma, aralıklı ve tam olmayan işeme hissi gibi semptomlar görülebilir. Daha ilerleyen zamanlarda ise mesane detrusör kası esnekliğini kaybedebilir ve sık idrara çıkma, noktüri, dizüri ve inkontinans gibi irritatif semptomlar gelişebilir. Ancak bu semptomlar prostat kanseri tanısı koymak için yeterli değildir. Özellikle yaşlı erkek popülasyonunda sık karşılaşılan BPH ve mesane ile ilgili bir takım mekanik ve fonksiyonel bozukluklar da benzer semptomlar ile karşımıza çıkabilir.

### 2.4.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA, normal prostat asiner ve duktal epitel hücreleri ve/veya prostat kökenli neoplastik hücreler tarafından üretilen bir serin proteazdır<sup>32</sup>. Prostat dokularındaki özdeş bir formu serumda tespit edilebilir ve prostat bezinin benign (örn. BPH, prostatit) veya malign hastalıklarında yükselebilir<sup>32</sup>. PSA'nın çeşitli formları bulunmaktadır, serumda PSA- $\alpha$ 1 antikimotripsin kompleksi baskınken, PSA'nın serbest (kompleks olmayan) formu daha az miktarda bulunur<sup>33</sup>.

Literatürdeki çok sayıda çalışma, tedavi öncesi PSA değerinin terapötik sonuçları öngörmede bağımsız ve oldukça önemli bir belirteç olduğunu ortaya koymaktadır<sup>34-38</sup>. Ek olarak, yine tedavi öncesi PSA değeri, biyokimyasal nüksün en güçlü bağımsız göstergelerinden biridir<sup>35-39</sup>. Zagars ve ark. yaptıkları bir çalışmada tedavi öncesi PSA değeri ile RT sonrası klinik ve/veya biyokimyasal nüks arasında anlamlı bir ilişki tanımlamıştır. Bu seride, 6 yıllık takip sonunda tedavi öncesi PSA değerleri <4.0, 4.1-10.0, 10.1-20.0 ve >20 nanogram/mililitre (ng/mL) olanlar için relaps riskleri sırasıyla %16, %34, %51 ve %89 bulunmuştur<sup>35</sup>.

Ek olarak, tedavi öncesi PSA değeri ekstraprostatik uzanım (EPU)'ı ve seminal vezikül invazyonu (SVİ)'nu öngörmede de önemli bir belirleyici faktördür. D'Amico ve ark. 347 RP uygulanmış prostat kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada tedavi

öncesi PSA değerleri  $\leq 4$ , 4-10, 10-20, 20-40,  $>40$  ng/mL olanlar için SVİ oranları sırasıyla %0, %6, %11, %36 ve %42 bulunmuştur <sup>40</sup>.

D'Amico ve ark. tedavi öncesi PSA, Gleason skoru ve klinik evreye dayalı bir risk gruplandırması tanımlamıştır <sup>41</sup>. Oluşturulan bu sınıflama National Cancer Center Network (NCCN) tarafından modifiye edilmiştir ve günümüzde sonuçların raporlanması ve tedavi kararının verilmesinde oldukça geniş bir alanda kullanılmaktadır <sup>3</sup> (Bkz. Ek.1).

#### 2.4.2. Tümör Derecesi (Gleason Skoru)

Gleason skorlaması (GS), glandüler farklılaşma derecesi ve tümörün genel büyüme paterni temel alınarak oluşturulan ve global bir standart haline gelmiş patolojik bir skorlama sistemidir <sup>42</sup>. Tümörün agresiflik derecesine göre beş ayrı büyüme paterni olarak numaralandırılmaktadır ve 1' den 5'e doğru tümörün agresifliği artar. Tümörün değişken histolojik özellikler gösterebileceğinden dolayı her vaka için iki ayrı patern skorlanır: Primer veya predominant patern (Gleason skoru: 1-5) ve sekonder patern (Gleason skoru: 1-5). Gleason skoru, primer ve sekonder skorların toplamıdır ve 2-10 arasında değişir. Yalnızca bir patern raporlandıysa primer ve sekonder patern aynı olarak yazılır ve toplanır.

2016 yılında GS'na göre beş gruplama sistemi getirilmiştir. Buna göre GS 6'dan düşük olanlar artık malign olarak tanımlanmamaktadır. GS 3+3 grup 1, GS 3+4 grup 2, GS 4+3 grup 3, GS 8 grup 5, GS 9-10 ise grup 5 olarak tanımlanmıştır. NCCN'in güncel prostat kanseri evreleme sisteminde de yukarıda bahsedilen gruplama sistemi kullanılmaktadır <sup>3</sup>.

ERT, BRT ve RP uygulanan prostat kanserli hastaların dahil edildiği ve uzun dönem takip süresi olan geniş örnekleme sahip birçok çalışmada, GS'nun hastalık nüksü ve mortaliteyi öngörmeye güçlü bir prediktif faktör olduğu ortaya konulmuştur <sup>36,39,43-46</sup>. Çalışmalar, kötü diferansiye tümörü (derece 4-5 veya  $GS \geq 7$ ) olan hastalarda metastatik hastalık riskinin arttığını, genel sağkalım ve hastaliksız sağkalımın azaldığını açık bir şekilde göstermektedir <sup>35,44,47</sup>. Ayrıca lokal tedaviler sonrası PSA seviyesi (yani biyokimyasal kontrol), tümör derecesinden etkilenir. RT ve RP serilerinde tedavi öncesi tümörle ilgili faktörlerin çok değişkenli analizlerinde, tümör

derecesinin biyokimyasal nüks için önemli bir belirleyici olduğunu doğrulamaktadır  
34,46,48-50

### **2.4.3. Klinik ve Patolojik Evreleme**

Klinik ve patolojik evreleme ve evreyi belirlemek için göz önünde bulundurulmuş kriterler American Joint Commission on Cancer (AJCC) tarafından geliştirilmiştir ve şu anda AJCC 8. baskısı kullanımdadır <sup>51</sup> (Bkz. Ek.2).

#### **2.4.3.1. T Evresi**

Tümörün prostat ve çevre organlar ile ilişkisine göre belirlenen evrelemedir. Klinik (c) evrelemede T1 evresi klinik ve muayene bulgularıyla tespit edilemeyen, insidental olarak saptanan hastalığı temsil eder. cT1a örneklenen dokunun  $\leq 5\%$ 'inde, cT1b ise  $>5\%$ 'inde rastlantısal tümör saptanmasıdır. cT1c ise muayene bulgularında tespit edilemeyen, ancak iğne biyopsi sonucunda bir veya her iki lobda tanımlanan tümörü temsil eder. cT2 evre tümörün muayene ile palpe edilebildiği ve prostatta sınırlı olduğu evredir. Tümör prostatın tek bir yarısında ve yarısından az bir alanda sınırlı ise cT2a, yarısından fazla bir alanda sınırlı ise cT2b'dir. Prostatın her iki yarısında tutulum var ise cT2c'dir. Patolojik (p) evrelemede T evresi pT2'den başlar ve organa sınırlı hastalığı temsil eder. T3 ve T4 evrelemesi klinik ve patolojik olarak benzer tanımlanır. EPU T3a, SVI T3b'dir. SV'ler dışındaki eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvar gibi komşu yapılara invazyon varlığında T4 hastalık mevcuttur.

#### **2.4.3.2. N Evresi**

Prostatın lenfatik drenajı, büyük oranda obturatuar, eksternal iliak, internal iliak (hipogastrik) ve presakral lenfatik alanlara doğru olur. SV'nin lenfatikleri, mukus ve kas ağlarından kaynaklanır ve genellikle eksternal iliak lenfatiklere drene olur. Modern cerrahi teknikler uygulanmış genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu uygulanan serilerde de tutulu lenfatik alanların genellikle obturatuar, eksternal iliak ve internal iliak lenfatikler olduğu bildirilmiştir <sup>52,53</sup>. Bu üç lenfatik alan lenfatik drenajın yaklaşık %85'ini karşılarken, kalan %15'ini ise presakral, perivezikal ve perirektal lenfatik alanlar karşılamaktadır <sup>53</sup>.



Tümörün lenf nodlarına metastazını temsil eden evre N evresidir. N0, bölgesel lenf nodlarında (obturator, eksternal iliak, internal iliak, presakral perivezikal ve perirektal lenf nodları) tutulum olmadığını, N1 ise en az bir bölgesel lenf nodunda/lenf nodlarında tutulum olduğunu belirtmektedir.

### **2.4.3.3. M Evresi**

Uzak metastaz varlığını temsil eden evredir. Uzak metastaz yokluğunda M0, varlığında M1'dir. Yukarıda bahsedilen gerçek pelvis dışındaki lenf nodları dışında bir lenfatik metastaz varlığında M1a, kemik metastazı varlığında M1b, visseral organ veya diğer bölgelerin tutulumunda ise M1c olarak evrelendirilir.

## **2.5. Prostat Kanserinde Görüntüleme**

### **2.5.1. Ultrasonografi (USG)**

Transrektal ultrasonografi (TRUS) prostat kanseri teşhisinde önemli bir görüntüleme yöntemidir ve evreleme amacıyla prostat bezi ve SV'lerdeki anormallikleri belirlemek için kullanılabilir. Prostat kanserinin tipik sonografik görünümü, bezin periferik bölgesinde ekojenitenin azaldığı (hipoekoik) görünümdür, ancak hastaların %14-29'unda normal prostat dokusundan net olarak ayırt edilemeyen izoekoik tümör odakları da olabilir <sup>54</sup>. Günümüzde prostat biyopsisinde görüntü kılavuzluğu için ve BRT sırasında implant iğnelerin yerlerinin belirlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır.

### **2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

BT'nin intraprostatik lezyonların teşhisindeki yeri sınırlıdır, çünkü tümöral oluşumlar ve normal prostat dokusu BT'de benzer görünüme sahiptir. Abdominopelvik lenf nodlarının değerlendirilmesinde de BT sınırlı değere sahiptir ve lenf nodu değerlendirmesinde tanısal duyarlılığı zayıftır (~%25) <sup>55</sup>. American Urological Association (AUA), abdominopelvik BT kullanımını lokal ileri vakalara ve yüksek riskli hastalara önermektedir <sup>56</sup>.

### 2.5.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Prostat kanseri evrelemesinde, T1 ağırlıklı (T1A) sekanslar periprostatik yağ dokusu ve damarları, nörovasküler demetleri, perivezikal dokuları ve lenf nodlarını değerlendirmek için yararlıdır. Biyopsi ile ilişkili kanamanın artefaktlara neden olmasını önlemek için biyopsiden en az 4-6 hafta sonra veya biyopsi öncesinde MRG çekilmelidir. T2 ağırlıklı (T2A) sekanslar, prostatın iç anatomisini ve SV'leri yüksek doğrulukta gösterir. Prostat kanseri, tipik olarak normal (yüksek yoğunluklu) bir periferik bölge ile çevrili, T2A'da düşük sinyal yoğunluğuna sahip bir bölge olarak görünür. SVİ, T2A'da SV duvarının belirginliğinin azalması ile karakterize görünüme sahiptir.

1.5 Tesla (T) MRG'nin düşük duyarlılık, özgüllük ve doğruluğa sahip olduğu bilinmektedir ve tek başına prostat kanseri evrelemesi için yeterli olmayabilir. Son yıllarda gelişen teknolojiler ile birlikte daha yüksek manyetik alana sahip (3T) MRG'ler ve endorektal coil uygulamaları geliştirilmiştir. Bu gelişmeleri daha yüksek çözünürlükte görüntü elde etmeye ve evrelemenin doğruluğunun daha da artmasına olanak sağlamıştır <sup>57</sup>. Yapılan prospektif bir çalışmada RP öncesi çekilen, deneyimli radyologlar tarafından yorumlanan, endorektal coil uygulanan 3T MRG'lerin lokal evreleme için doğruluk, duyarlılık ve özgüllük oranları sırası ile %94, %88 ve %96 bildirilmiştir <sup>58</sup>. Yine aynı çalışmada 3T MRG'nin endorektal coil eşliğinde çekilmesinin prostat lezyonlarını tespit etmede daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (%76'ya %45) <sup>58</sup>.

DK (dinamik kontrastlı)-MRG, neovaskülariteyi gösterir ve bu görünüm prostat kanseri ile ilişkilidir. DK-MRG'de prostat kanseri, normal periferik bölge dokusuna göre daha erken kontrastlanır ve kontrast artışı daha yoğun görülür <sup>59</sup>. Görüntüdeki bu ayırım prostat kanserinin normal dokudan ayırımında oldukça güvenilirdir <sup>59</sup>. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)-MRG, su moleküllerinin hareketini kısıtlayan tümör hücrelerinin yoğunluğundan yararlanılarak ortaya konulan bir görüntüleme yöntemidir. Tek başına DAG-MRG, T2A'dan daha üstün lokalizasyon veya evreleme bilgisi sağlamaz, ancak deneyimli radyologlar tarafından değerlendirildiğinde histolojik dereceyi öngören bir biyobelirteç olarak fayda sağlayabilir <sup>60</sup>.

Multiparametrik (MP)-MRG, en az iki fonksiyonel MR tekniği (DK-MRG veya DAG-MRG) ile birlikte yüksek çözünürlüklü T2A serileri içerir. Bu tekniklerin birleştirilmesi hem teşhis hem de evrelemede doğruluğu önemli ölçüde artırır. Avrupa Ürogenital Üroloji Derneği, MP-MRG'yi tümör evresini ve biyolojisini karakterize etmek için yararlı bir yöntem olarak tanımlamıştır <sup>61</sup>. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), MP-MRG'nin değerlendirilmesinde global bir standardizasyon sağlamayı amaçlayan bir skora sistemidir <sup>62</sup>. Bu sistemde lezyonlar 1'den 5'e kadar skorlanır. PI-RADS 1 lezyonların klinik olarak anlamlı oranda kanser olma riski oldukça düşük, PI-RADS 5 lezyonların ise oldukça yüksektir.

BT görüntülemeye benzer biçimde MRG'de de lenf nodu değerlendirmesi lenf nodunun kontrast tutulumuna ve boyutuna bağlıdır. Ayrıca kemik metastazlarının yapısını ve çevre yapılarla ilişkisini değerlendirmede de MRG faydalıdır.

#### **2.5.4. Kemik Sintigrafisi (KS)**

Prostat kanserinde uzak metastaz % 80-85 oranında kemiklere olmaktadır ve metastazların dağılım ve sıklığı kemik iliği yoğunluğu ile korelasyon göstermektedir. KS'de kullanılan radyonüklidler genellikle böbrekten atıldıkları için böbrek fonksiyonları KS görüntüsünü etkiler. KS hassas bir görüntüleme aracı olmasına rağmen artrit, kemik kırığı ve Paget hastalığı gibi çeşitli durumlar da radyonüklid tutulumuna neden olabilir. KS'nin kemik metastazını saptamada tek başına duyarlılığı %46, özgüllüğü %32'dir ve diğer görüntüleme yöntemleri ile kombine edildiğinde metastaz saptama oranları %83-100'lere kadar artar <sup>63</sup>.

#### **2.5.5. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) Görüntüleme**

Birçok kanserde sistemik görüntülemeye işaretleyici olarak kullanılan florodeoksiglukoz (FDG), prostat kanserinde sistemik görüntülemeye düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir <sup>64</sup>. Bu nedenle araştırmacılar, prostat kanserinde sistemik görüntülemeye doğruluğu artırabilmek için farklı yöntemler üzerinde çalışmalar yürütmüşlerdir. <sup>18</sup>F sodyum florid (18F), <sup>11</sup>C kolin (11C), metiyonin, asetat gibi işaretleyiciler kullanılarak yapılan PET görüntülemelerde, özellikle yüksek riskli prostat kanserlerinin evrelemede ve biyokimyasal nüksün tespitinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir <sup>65</sup>. Metabolik işaretleyiciler genellikle aminoasit veya lipid

metabolizması üzerinden bağlanır ve PET görüntülerinde kanserli bölgeleri gösterir. Yukarıda bahsedilen işaretleyicilerin özellikle tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü %100'e varan oranlarda olsa da, özellikle PSA değeri 2 ng/mL'nin altında olan nükslerde nüks odaklarını göstermede başarı oranları düşüktür<sup>66,67</sup>.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), 750 amino asitlik bir transmembran proteindir. PSMA sadece prostata özgü değildir; lakrimal ve tükürük bezlerinde, böbreklerde, ince bağırsakta, karaciğerde ve dalakta da reseptörleri bulunur<sup>68</sup>. PSMA'nın prostattaki fizyolojik rolü net olarak belli değildir<sup>69</sup>. PSMA prostat kanseri hücrelerinin %95'inde yüz ila bin kat fazla eksprese edilir<sup>68</sup>, bu da PSMA'nın prostat kanserinde hedefe yönelik görüntüleme ve tedavi için çok değerli bir ajan olduğunu ortaya koymaktadır.

PSMA'nın yukarıda bahsedilen avantajları, PSMA'ya bağlanan ligandların (peptid inhibitörlerinin) geliştirilmesinin yolunu açmıştır. <sup>68</sup>Galyum (<sup>68</sup>Ga) küçük molekül yapısı, kandaki klerensinin hızlı olması, karaciğerdeki düşük tutulumu ve PSMA eksprese eden dokulara yüksek oranda bağlanabilmesi nedeniyle PSMA PET görüntülemeye yaygın olarak kullanılan çok ideal bir ajandır<sup>69</sup>. Perera ve ark. yaptığı bir meta-analizde <sup>68</sup>Ga PSMA PET/BT'nin hastalık odağını gösterme oranları PSA değeri 0.2-1.0 ng/mL olanlarda %58, 1.0-2.0 ng/mL olanlarda %76, >2.0 ng/mL olanlarda ise %95 olarak ölçülmüştür<sup>70</sup>. Özellikle PSA değeri < 2 ng/mL olanlarda hastalık bölgelerini yüksek doğrulukta gösterebilmiş olması, <sup>68</sup>Ga PSMA PET/BT'yi prostat kanseri rekürrensinde hastalık odağını tespit edebilmek ve lokal tedavileri doğru uygulayabilmek açısından çok değerli kılmaktadır.

## 2.6. Prostat Kanserinde Başlıca Tedavi Yöntemleri

Prostat kanserinin primer tedavisinde uzun yıllardır bilinen iki temel tedavi yöntemi cerrahi (RP) ve RT'dir. RT, ERT veya BRT yöntemleriyle uygulanabilmektedir. Çok sayıda hasta ile yapılan birçok çalışma mevcuttur, ancak heterojen hasta özellikleri ve birçok farklı özellikle tedavilerin kullanıldığı bu çalışmalar farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Ancak genel olarak cerrahi ve RT, lokalize prostat kanserinde benzer onkolojik sonuçlar ortaya koymaktadır ve her iki

tedavi yöntemi bütün risk gruplarında önerilebilmektedir <sup>3,71-73</sup>. Hangi tedavi yönteminin tercih edileceğine hasta özelinde karar verilmeli, mümkünse tüm hastalar multidisipliner konseylerde tartışılarak tedavi planı yapılmalıdır.

### **2.6.1. Cerrahi**

Prostat kanserinde uygulanan primer cerrahi teknik RP'dir. RP'de prostat dokusu SV'ler ile birlikte çıkarılır. Geçmişte açık prostatektomi yöntemiyle uygulanan cerrahi, teknolojik gelişmeleri takiben günümüzde çoğunlukla laparoskopik yöntemler ile yapılmaktadır. Laparoskopik radikal prostatektomi (LRP), radikal retropubik prostatektomi (RRP) ve son yıllarda kullanım sıklığı giderek artan robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP) günümüzde uygulanan modern laparoskopik cerrahi yöntemlerdir. Yapılan bir meta-analizde LRP, RRP ve RYRP arasında cerrahi sınır (CS) pozitifliği ve biyokimyasal relaps açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır <sup>74</sup>. Pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND), endikasyonu olan hastalarda RP ile aynı seansta uygulanabilir. PLND endikasyonu açısından cerrahi yöntemler arasında bir fark bulunmamaktadır. European Association of Urology (EAU), Briganti nomogramına göre lenf nodu tutulumu riski %5'in üzerinde olan orta riskli hastalarda (cT2a, PSA 10–20 ng/mL, GS 7) ve tüm yüksek riskli hastalarda ( $\geq$ cT2b, PSA > 20 ng/mL, GS  $\geq$  8) genişletilmiş PLND önermektedir <sup>75</sup>. Genellikle 12-19 adet lenf nodu çıkarılmasının yeterli olduğu belirtmiştir <sup>76</sup>.

### **2.6.2. Eksternal Radyoterapi (ERT)**

RT, prostat kanserinin primer tedavisinde yüzyıla yakın bir süredir kullanılan bir tedavi yöntemidir. Son yirmi yılda, önce üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) ile başlayan teknolojik gelişmeleri devamında yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART), volumetrik ark terapi (VMAT), stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) ve proton-beam radyoterapi (PBRT) gibi modern ERT yöntemleri görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (GKRT) de dahil edilerek takip etmiştir. Bu gelişmeler ışığında RT uygulanan prostat kanseri hastalarında hem terapötik başarı oranları artmış, hem de ciddi yan etki oranları belirgin ölçüde azalmıştır.

Konformal RT döneminden önce, ciddi rektum ve mesane toksisitelerini önleyebilmek için prostat kanserinin küratif tedavisinde ortalama RT dozu yaklaşık 70

Gray (Gy) idi <sup>77</sup>. BT tabanlı bilgisayar planlama sistemleri kullanılan ve yakındaki normal yapıları korumak için çoklu demet açılarının kullanıldığı YART tekniği ile prostata verilen dozu mümkün olduğu kadar yakından ayarlama imkanı gelişti. YART sırasında radyasyon alanının bir kısmı, hedefe yönelik radyasyonu optimize etmek ve dozu bitişik kritik yapılarda (mesane, rektum, penil bulb ve femurlar) sınırlamak için belirli zamanlarda ve konumlarda bloke edilir veya modüle edilir. X-ray, cone-beam computed tomography (CBCT) veya diğer tümör lokalizasyon yöntemlerini içeren GKRT ile RT alanlarının ve doz dağılımlarının hedeflenen bölgeyi kapsadığından yüksek oranda emin olunur ve yüksek dozda etkili ve güvenli tedavi uygulanabilir.

Yukarıda bahsedilen gelişmeler ışığında prostat kanserinde doz eskalasyon çalışmaları yürütülmüş, yüksek doz RT'nin tedavi başarısına ve toksisite görülme oranlarına etkileri araştırılmıştır. Yayınlanan bir çok seride lokalize prostat kanseri için reçelendirilen dozlar genellikle 70-86.4 Gy aralığındadır <sup>78-81</sup>. Çalışmaların sonucunda doz eskalasyonu ile biyokimyasal rekürrens oranlarında azalma, hastalısız sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım oranlarında anlamlı oranlarda artış gözlenmiştir <sup>82-87</sup>. Bununla birlikte çalışmaların çoğunda doz eskalasyonu uygulanan hastalarda Grad (Gr) 2 ve üzeri GİS yan etkileri anlamlı olarak artarken, birkaç çalışma dışında GR 2 ve üzeri GÜS yan etkileri açısından anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Güncel NCCN kılavuzunda da önerilen konvansiyonel RT dozu 1.8-2 Gy x 37-45 fraksiyon (frk)'dur <sup>3</sup>.

Diğer epitelyal tümörlerden farklı olarak prostat kanserinin alfa/beta ( $\alpha/\beta$ ) oranı düşüktür (yaklaşık 1.5 Gy) <sup>88</sup>. Düşük  $\alpha/\beta$  oranı, bir tümörün fraksiyon dozuna duyarlılığı anlamına gelir ve bu nedenle, konvansiyonel doz şemasında kullanılan günlük 1.8-2 Gy'den daha büyük bir fraksiyon dozu uygulanması terapötik bir avantaj sunar. Fraksiyon başına yüksek doz uygulanıp tedavi süresi kısaltılarak uygulanabilen bu tedavi şemasına 'hipofraksiyone' RT adı verilir. Yapılan faz 3 randomize kontrollü çalışmalar sonucunda hipofraksiyone RT şemalarının konvansiyonel RT şemaları ile benzer onkolojik sonuçlarının olduğu ve çalışmalar arasında ufak farklılıklar olmakla birlikte benzer Gr 2 ve üzeri toksisite oranlarının görüldüğü gözlenmiştir <sup>89-93</sup>. American Society for Radiation Oncology (ASTRO)/ American Society of Clinical Oncology (ASCO)/AUA ortak rehberinde düşük risk, orta risk ve pelvik lenfatik RT

uygulanmayacak yüksek riskli prostat kanserinde hipofraksiyone RT güçlü bir şekilde önermektedir <sup>94</sup>.

Hipofraksiyone RT'nin yukarıda bahsedilen avantajları, etkin ve güvenle kullanılabilen bir yöntem olduğu görüldükçe araştırmalar, tedavi süresinin daha da kısaltılabilmesine yönelik gelişmiştir. Modern RT teknikleri ve gelişen teknoloji ışığında, daha yüksek fraksiyon dozu ile 1-5 fraksiyonda tedavilerin uygulanabildiği yöntem olan SBRT, prostat kanserinin küratif tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan bir faz 3 randomize çalışma sonucunda SBRT uygulanan hastaların tedavi başarı, erken GÜS, geç GİS ve geç GÜS yan etki oranlarının konvansiyonel RT uygulanan hastalarla benzer oranda olduğu, ancak erken GİS yan etki oranlarının anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bildirilmiştir <sup>95</sup>. Yan etki ve YK'ni inceleyen başka bir faz 3 randomize çalışma sonucunda da SBRT uygulanan hastaların konvansiyonel RT uygulanan hastalara göre uzun dönem GİS ve GÜS yan etki oranlarının benzer olduğu ve YK'lerinin benzer profilde seyrettiği bildirilmiştir <sup>96,97</sup>. Güncel NCCN kılavuzuna göre pelvik RT uygulanmayan düşük, orta ve yüksek riskli prostat kanseri hastalarında SBRT, tercih edilebilecek bir tedavi yöntemi olarak belirtilmiştir <sup>3</sup>.

### **2.6.3. Brakiterapi (BRT)**

BRT, lokalize prostat kanserinde uzun yıllardır kullanılan etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Genellikle uzun yıllardır iyi bilinen iki yöntem kullanılarak BRT uygulanır: (1) low dose rate (LDR) kalıcı implant BRT ve (2) high dose rate (HDR) BRT.

Kalıcı implant BRT'de ilk olarak kaynakların geometrik yerleşim yerleri, litotomi pozisyonunda seri aksiyal USG'ler çekilerek ve varsa MRG'ler ile füzyon yapılarak belirlenir. Sonrasında kullanılacak radyoaktif kaynağın türüne göre dozimetrik hesaplamalar ve planlama yapılır. Kaynak olarak genellikle iyot-125 (I-125), paladyum-103 (Pd-103) veya sezyum-131 (Cs-131) kullanılmaktadır. Kaynaklar transperineal bölgeden USG eşliğinde önceden planlanan geometrik noktalara yerleştirilerek işlem tamamlanır.

HDR BRT, kalıcı implant BRT'ye benzer basamaklardan oluşan bir diğer tedavi yöntemidir. Hastalara yine litotomi pozisyonunda seri USG'ler çekilerek ve varsa MRG'ler ile füzyon yapılarak kaynakların geometrik yerleşim yerleri belirlenir. Kalıcı implantlardan farklı olarak HDR 'afterloading' iğneler kullanılır, bu iğneler kalıcı değildir ve her seansta yerleştirilip seans sonrasında çıkarılır. Bu nedenle HDR BRT'de birden çok fraksiyonda RT uygulanabilmektedir. Afterloading iğneler USG eşliğinde transperineal bölgeden prostat bezindeki belirlenen noktalara yerleştirilir. Doz hesaplamaları ve tedavi planı işlemin sonrasında yapılır. İmplant yapılmış şekilde hastaya planlama BT çekilir ve BT üzerinden tedavi planlanır. Tedavi planlanırken prostat hedefini daha iyi belirlemek için önceki MRG'ler veya diğer görüntülemeler ile füzyon yapılabilir. HDR BRT lokalize prostat kanserinde tek başına kullanılabilmeyle birlikte ERT sonrası doz eskalasyonunun sağlanabilmesi açısından ERT ile kombine olarak da uygulanabilmektedir <sup>98</sup>.

#### **2.6.4. Postoperatif Radyoterapi (RT)**

RP uygulanan prostat kanserli hastaların yaklaşık %25-30'unda PSA rekürrensi görülmektedir <sup>50,99,100</sup>. Postoperatif RT'nin genel olarak üç ana endikasyonu bulunmaktadır: (1) tam cerrahi rezeksiyondan sonra olumsuz risk faktörlerinin varlığı, (2) postoperatif artmış PSA düzeyi ile tanımlanan subklinik hastalık varlığı veya (3) prostat yatağında klinik olarak belirgin nüks gelişmesi. Postoperatif RT teorik olarak iki ana başlıkta incelenir: (1) adjuvan RT ve (2) kurtarma RT.

Adjuvan RT, cerrahi ile klinik olarak saptanabilen tüm hastalık çıkarıldığında nüks riskini azaltmak için uygulanan tedavi olarak tanımlanır <sup>101</sup> ve genellikle RP'den sonraki 2-6 aylık süre içerisinde uygulanır. AUA/ASTRO kılavuzuna göre pT3a, pT3b ve CS pozitifliği olan hastalara adjuvan RT önerilmektedir <sup>101</sup>. Uzun takip süresine sahip üç büyük faz 3 randomize çalışmada RP sonrası adjuvan RT ve tedavisiz izlem karşılaştırılmış, adjuvan RT uygulanan hastalarda biyokimyasal rekürrensiz sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları izlem kolundaki hastalara kıyasla anlamlı olarak daha iyi sonuçlanmıştır <sup>102-104</sup>. Ek olarak bu çalışmaların birinde adjuvan RT uygulanan hastaların uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının da anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir <sup>104</sup>.



Kurtarma RT, RP sonrası PSA rekürrensi geliştiğinde veya prostat yatağında klinik olarak kanıtlanmış bir nüks varlığında uygulanan tedavi olarak tanımlanır ve genellikle RP'den 6 ay sonrasında uygulanır <sup>101</sup>. AUA kılavuzuna göre RP sonrası biyokimyasal nüks,  $\geq 0.2$  ng/mL'lik bir PSA değerini takiben ikinci bir  $>0.2$  ng/mL PSA değerinin ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır <sup>105</sup>. PSA rekürrensünün en sık kaynağı prostat yatağındaki nükslerdir <sup>106</sup> ve nüksler en sık veziköüretal anastomoz bölgesinden kaynaklanır <sup>107</sup>.

Adjuvan RT ve erken kurtarma RT'nin birbirine üstünlüğü, tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Yakın zamanda yayınlanan üç adet faz 3 randomize çalışmada adjuvan RT ile erken kurtarma RT arasında biyokimyasal ve onkolojik sonuçlar arasından anlamlı bir fark bulunmadığı, ancak adjuvan RT uygulanan hastalarda GÜS toksisite oranlarının anlamlı olarak daha fazla görüldüğü bildirilmiştir <sup>108-110</sup>. Her ne kadar erken kurtarma RT'nin özellikle yan etki profili açısından daha avantajlı olduğu ortaya konulsa da bu konuda net bir ortak görüş hala sağlanamamıştır. Postoperatif RT için önerilen RT dozları konvansiyonel şemalar için 64-72 Gy'dir <sup>3</sup>.

### **2.6.5. Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)**

ADT ile hücre içi dihidrojen testosteron (DHT) seviyesi azaltılarak androjene duyarlı prostat kanserlerinin apoptotik gerilemesinin sağlandığı uzun yıllar önce gösterilmiştir <sup>111</sup>. Bu mekanizma ışığında prostat kanserinde tümör hacmini küçültebilmek, metastatik hastalığı engelleyebilmek ve metastatik hastalık gelişmesi durumunda hastalık kontrolünü sağlayabilmek amacıyla ADT uygulanmaktadır. Yapılan birçok faz 3 randomize çalışmada prostat kanserinde ERT'ye ADT eklenmesi ile biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım, kanser spesifik sağkalım ve genel sağkalım oranlarında anlamlı olarak iyileşme görüldüğü bildirilmiştir <sup>112-114</sup>.

Lokal ileri prostat kanserinde ADT süresi uzun yıllardır tartışılan önemli bir konudur. Bu konuda birçok faz 3 randomize çalışma yürütülmüştür, nihayetinde güncel AUA/ASTRO ve NCCN kılavuzlarında düşük ve olumlu-orta risk hasta grubunda RT ile birlikte ADT önerilmemektedir <sup>3,115</sup>. Olumsuz-orta risk grubunda kısa dönem (4-6 ay) ADT, yüksek risk grubunda ise uzun dönem (2-3 yıl) ADT önerilmektedir <sup>3,115</sup>.

## 2.7. Prostat Kanseri Tedavilerinin Yan Etki Profilleri

### 2.7.1 Radikal Prostatektomi (RP)

Son yıllarda cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, RP sonrası komplikasyonları önemli ölçüde azaltmıştır. RP esnasında transfüzyon ihtiyacı %16'ya kadar gerilemiş, rektal yaralanma oranları %1'in altına düşmüştür ve bu hastaların da büyük bir kısmı kolostomi ihtiyacı kalmadan iyileşmektedir <sup>116,117</sup>.

Üriner inkontinans, RP sonrası sık karşılaşılan bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Kesin etiyojisi tam olarak bilinmese de, üretranın fonksiyonel uzunluğundaki kısılma ve mesane boynu çevresindeki kas liflerinin zayıflaması muhtemel faktörlerdir. İnkontinansın şiddetine bağlı olarak koruyucu pedler, Cunningham klempsi, transüretral kollajen enjeksiyonu veya yapay genitoüriner sfinkter yerleştirilmesi gibi yöntemler uygulanabilmektedir. RP sonrası hastaların yaklaşık üçte biri (%6-63) önemli miktarda idrar kaçırma yaşar ve çoğu hastada (%97) önemli derecede işeme disfonksiyonu bildirilmiştir <sup>118-121</sup>. İnkontinans oranlarındaki değişkenlik, hasta özellikleri, cerrahi teknik ve bilgilerin elde edildiği yöntemlerdeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. RYRP uygulanan hastaları içeren bir meta-analizde %4-31 arasında değişen ve ortalama %16 olan üriner inkontinans insidansı (ped gerektirmeyen kontrol) bildirmiştir <sup>122</sup>. Özellikle ileri yaş, büyük vücut kitle indeksi, komorbid durumlar, alt üriner sistem semptomları ve daha büyük prostat hacimleri olan hastalarda inkontinans görülme olasılığı artmaktadır. Mesane boynu veya anastomoz striktürü hastaların yaklaşık %12'sinde (%5-20) görülür ve idrar akışını iyileştirmek için dilatasyon veya insizyon gerekebilir <sup>118</sup>.

Sinir koruyucu cerrahi tekniklerin kullanılmasından önce, erektil disfonksiyon total impotans olarak tanımlanıyordu. Bununla birlikte, korpus kavernozaum'un otonomik innervasyonu belirlendikten ve sinir koruyucu RP'ler uygulandıktan sonra impotansı engellemek mümkün olmuştur. Sinir koruyucu RP ile potensin %59-68 oranında korunabildiği bildirilmiştir <sup>123,124</sup>. Hasta yaşı, T evresi ve nörovasküler demetlerden birinin veya her ikisinin eksizyonu veya korunması, cinsel işlevin geri dönüşü ile ilişkilidir. RYRP uygulanan hastalarda RP sonrası 12. ayda %54-90, 24. ayda %63-94 oranlarında potensin korunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ve RYRP'nin potensi korumada daha avantajlı olabileceği vurgulanmıştır <sup>125</sup>.

### 2.7.2 Eksternal Radyoterapi (ERT)

ERT sırasında veya sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar genellikle dört ana kategoride gruplandırılabilir: GİS, GÜS, seksüel ve diğer.

RT sırasında ortaya çıkan GİS toksisitesi, genellikle RT'nin ince ve kalın bağırsak üzerindeki etkisinin neden olduğu akut bir enterit olarak kendini gösterir. Bu yan etkinin şiddeti, tedavi alanlarına dahil edilen bağırsak hacmi ile orantılıdır, ancak genellikle antidiyareik ilaçlar ve proktit için lokal steroid preparatlarıyla iyi kontrol edilir. Tedaviden sonra, bu tür semptomlar tipik olarak 2-4 hafta içinde başlangıç durumuna döner. Bununla birlikte, hastaların küçük bir kısmında uzun süreli yan etkiler meydana gelebilir ve bu durum kendini sürekli diyare, tenesmus, rektal/anal darlıklar veya hematokezya olarak gösterebilir. Bağırsak ülserasyonu, obstrüksiyonu veya perforasyonu daha nadirdir. Geç (RT'nin tamamlanmasından > 90 gün sonra) morbidite için Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) derecelendirme sistemi geliştirilmiştir ve günümüzde global ölçekte sıklıkla kullanılmaktadır (Bkz. Tablo 2.1).

**Tablo 2.1.** Geç RT Morbiditesi için RTOG Derecelendirme Sistemi

Grad 0	Semptom yok
Grad 1	Tedavi gerektirmeyen minör semptomlar
Grad 2	Basit ayaktan tedavi yönetimine yanıt veren, yaşam tarzını (performans durumunu) etkilemeyen semptomlar
Grad 3	Hastanın yaşam tarzını (performans durumunu) değiştiren, rahatsız edici semptomlar veya teşhis için hastaneye yatış veya küçük cerrahi müdahale gerektiren semptomlar
Grad 4	Büyük cerrahi müdahale veya uzun süreli hastanede yatış gerektiren semptomlar
Grad 5	Ölümcül komplikasyonlar

RT= Radyoterapi, RTOG= Radiation Therapy Oncology Group

Doz eskalasyonu uygulanmayan ilk çalışmalarda (64-70 Gy) geç GİS toksisite oranları kabul edilebilir düzeylerde görülmekteydi ( $\geq$ Gr 2 toksisite oranları  $<5\%$ ), ancak 3B-KRT ile yüksek doz RT uygulanan çalışmalarda toksisite oranları anlamlı

olarak daha fazla görüldü <sup>77,126,127</sup>. Storey ve ark. randomize doz yanıt çalışmasında 3B-KRT ile 70 Gy ve 78 Gy RT karşılaştırılmış ve geç dönem Gr 2/3 GİS toksisite oranları 70 Gy kolunda %12, 78 Gy kolunda %26 olarak ölçülmüştür <sup>126</sup>. Ancak  $\geq 70$  Gy doz alan rektal hacim  $\geq 26\%$  olduğunda Gr 2/3 GİS toksisite oranları %51 iken, hacim  $< 26\%$  ya düşürüldüğünde oran %13'e düşmüştür. RTOG 0126 randomize çalışmasında 3B-KRT ile yüksek doz (79.2 Gy) RT uygulanan hastalar incelenmiş, 70 Gy ve üzeri alan rektum hacminin (V70) %15'i, 75 Gy ve üzeri alan rektum hacminin (V75) %10'u geçmesi durumunda GİS toksisite oranlarının anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir <sup>128</sup>. Geç komplikasyon riski ile ilişkili klinik faktörler arasında diabetes mellitus, hemoroid, inflamatuvar barsak hastalığı, ileri yaş, ADT, rektum boyutu, abdominal cerrahi öyküsü ve şiddetli akut rektal toksisite yer alır <sup>129</sup>.

YART ile hedef hacmin dışında daha keskin doz düşüşleri sağlanabilmekte ve çevre organların maruz kaldığı doz azaltılabilmektedir. Bu durum prostata yüksek doz RT uygulanırken toksisite oranlarını da önemli ölçüde azaltabilmeye imkan tanımaktadır. Zelefsky ve ark. yürüttüğü bir çalışmada ortanca 10 yıllık takip sonucunda, 3B-KRT ile YART uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve YART ile GİS toksisite oranlarının %13'ten %5'e düştüğü bildirilmiştir <sup>130</sup>. Yine RTOG 0126 çalışmasında YART ile  $\geq$ Gr 2 GİS toksisite oranlarında %27 azalma gözlenmiştir <sup>128</sup>.

ERT uygulanan hastaların neredeyse tamamına yakını tedavi sırasında değişken derecelerde GÜS toksisitesi ile karşılaşır. GÜS semptomları sistit/üretit, sık idrara çıkma, ani idrara sıkışma hissi (urgency), kesik kesik idrar yapma, idrarın akış gücünde azalma ve dizüri ile karakterizedir. Bu semptomlar genellikle hafif-orta şiddettedir ve tedavi tamamlandıktan 2-4 hafta sonra düzelir. Ciddi geç GÜS toksisiteleri nadirdir, ancak sistit, hematüri, üretral darlık ve/veya mesane kontraktürü şeklinde görülebilir.

GÜS toksisitesi ile doz-volüm histogramı (DVH) arasındaki ilişki GİS toksisitesi kadar net ve korele değildir <sup>86</sup>, ancak genel olarak yüksek doz alan mesane hacmi arttıkça GÜS toksisite riski artmaktadır. 10 yıllık takip süresine sahip Zelefsky ve ark. yürüttüğü bir çalışmada yüksek doz RT uygulanan hastalarda  $\geq$ Gr 2 GÜS toksisitesi %20 oranında görülürken, daha düşük dozlar ile tedavi edilen hastalarda  $\geq$ Gr 2 GÜS toksisitesi %12 oranında görülmüş, yine aynı çalışmada 3B-KRT ile

YART arasında GÜS toksisitesi açısından anlamlı bir farklılık bulunamamıştır <sup>130</sup>. Güncel doz limit önerileri RTOG 0415 çalışmasındaki protokol esas alınarak belirlenmiştir ve mesane için >80 Gy ve üzeri alan hacmin %15'in altında, 75 Gy ve üzeri hacmin %25'in altında, >70 Gy ve üzeri hacmin %35'in altında ve >65 Gy ve üzeri hacmin %50'nin altında olması önerilmektedir <sup>131</sup>.

ERT sonrası cinsel işlevin değerlendirilmesi zor ve kompleks bir durumdur. Genellikle RT'den 1-2 yıl sonra impotanza artış görülür, ancak prostat kanseri tanılı hastaları genellikle ileri yaş hastalardır ve RT'nin impotanza etkisini doğal yaşlanma sürecinden ayırt etmek oldukça zordur. Ek olarak diyabet veya arteriyoskleroz gibi komorbid hastalıklar veya kullanılan ilaçların bir sonucu olarak da impotanza görülebilir. Yayımlanan bir meta-analizde ERT'den sonra hastaların %50-60'ında erektil fonksiyonların korunduğu belirtilmiştir <sup>132</sup>. Eretil fonksiyon kaybı için spesifik hedef doku hala net değildir, ancak periprostatik nörovasküler demetlerin ve prostatın hemen altındaki penis bileşenlerin (penil bulb) sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. RT planlamalarında genellikle penil bulb dikkate alınarak tedavi planları oluşturulur. Genellikle ortalama penil bulb dozunun 50 Gy'i aşmaması önerilir <sup>133</sup>.

### **2.7.3 Androjen Deprivasyon Tedavisi (ADT)**

ADT alan hemen hemen tüm hastalarda testosterondaki düşüşün bir sonucu olarak sıcak basması, jinekomasti, cinsel işlev bozukluğu ve libido azalması beklenmektedir. Ek olarak, uzun süreli luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogları kullanımında yağ kütlelerinde artış, yağsız vücut kütlelerinde azalma ve bel çevresinde artış gelişebilir. Özellikle kilo alımı sonucunda diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinde olası artışı araştıran çalışmalar yürütülmüştür. Bazı çalışmalar ADT ile ölümcül KVH riskinde anlamlı bir artış gösterememişken <sup>134,135</sup>, bunun aksine bazı çalışmalarda KVH riskinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir <sup>136,137</sup>. Yine de, ADT'nin neden olduğu kilo alımı ve diğer değişiklikler göz önüne alındığında, önceden ciddi KVH geçmişi olan hastalarda ADT düşünülürken dikkatli olunması ve hasta bazında tedavilerin planlanması önerilmektedir ve bu hasta gurubunda mutlaka kardiyoloji bölümünün görüşleri alınmalıdır.

ADT'nin diğerk önemli bir etkisi, kemik mineral yoğunluğundaki değişikliklerdir. Kemik kaybını takip edebilmek için, LHRH tedavisi sırasında 1. yılda ve ardından her 2 yılda bir veya daha sonra klinik gereklilik durumunda temel kemik mineral yoğunluğu (DEXA) taraması yapılması önerilmektedir <sup>138</sup>. Olası kemik kaybını önlemek için D vitamini ve kalsiyum takviyeleri yapılmalıdır.

## **2.8. Prostat Kanserinde Yaşam Kalitesi**

Genel olarak YK, kişinin yaşamıyla ilgili fiziksel, ruhsal ve sosyal beklentilerinin karşılanabilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), YK'yi kişinin kendi kültürü ve değer sistemi merceğinden gözlemlendiği gibi, kişinin beklentilerine göre kendi gerçeklik algısının öznel bir değerlendirmesi olarak açıklar <sup>139</sup>. YK, kişinin sağlık durumu, sosyoekonomik ve sosyokültürel durumu, kişisel ilişkileri gibi birçok faktörü içine alan bir kavramdır. Dinamik ve kişiye özgü bir süreç olduğu için YK'yi tanımlamak ve objektif verilerle ölçmek oldukça zordur.

Prostat kanseri özelinde YK kavramı, genel olarak hastalığın tedavi yöntemlerinin olası yan etkilerini içeren ve bu yönde hastayı sorgulayan bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, özellikle lokalize prostat kanserinde yaşam süresinde belirgin uzama sağlamış, bu nedenle bu hasta grubunda YK'nin önemi daha artmıştır.

### **2.8.1. Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)**

EPIC, ilk olarak 2000 yılında Wei ve ark. tarafından University of California Los Angeles-Prostate Cancer Index (UCLA-PCI) anketinin daha kapsamlı bir hali olarak geliştirilmiş ve validasyonu yapılmıştır <sup>4,140</sup>. Radyasyon onkologları, üroonkologlar, prostat kanseri hemşireleri ve anket araştırmacılarının olduğu bir panel tarafından geliştirilen bu ölçekte hastaların RP, ERT, BRT ve ADT ile ilgili şikayetleri litaretür ışığında değerlendirilmiştir. UCLA-PCI anketinde yer alan üriner semptom fonksiyonlarına ek değerlendirme kriterleri eklenmiş (hematüri, irritatif ve obstüktif şikayetler gibi), bağırsak semptomlarında eklemeler yapılmış ve UCLA-PCI anketinde yer almayan hormonal semptomlar da ölçeye eklenerek dört ana başlıkta ölçek

oluşturulmuştur: Üriner şikayetler, bağırsak şikayetleri, seksüel şikayetler ve hormonal şikayetler. Üriner semptom leği ile ilgili sorular dört alt ölçekte (fonksiyonel, problem düzeyi, inkontinans, iritatif/obstrüktif), bağırsak semptom leği ile ilgili sorular iki alt ölçekte (fonksiyonel, problem düzeyi), seksüel semptom leği ile ilgili sorular iki alt ölçekte (fonksiyonel, problem düzeyi) ve hormonal semptom leği ile ilgili sorular iki alt ölçekte (fonksiyonel, problem düzeyi) toplanmıştır.

Toplam 50 sorudan oluşan bu ölçekte her bir maddenin yanıt seçenekleri için bir Likert leği oluşturmuş ve çok maddeli ölçek puanları doğrusal olarak 0'dan 100'e bir ölçeğe dnştirlmştr. Tm maddeler için daha yüksek puanlar daha iyi bir YK'yi temsil etmektedir. EPIC anketinin İngilizce orijinal versiyonu şekil 2.1'de verilmiştir.

#### URINARY DOMAIN

1. Over the **past 4 weeks**, how often have you leaked urine? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week // Rarely or never
  2. Over the **past 4 weeks**, how often have you urinated blood? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week // Rarely or never
  3. Over the **past 4 weeks**, how often have you had pain or burning with urination? More than once a day//About once a day//More than once a week// About once a week//Rarely or never
  4. Which of the following best describes your urinary control **during the last 4 weeks**? No urinary control whatsoever // Frequent dribbling // Occasional dribbling // Total control
  5. How many pads or adult diapers per day did you usually use to control leakage **during the last 4 weeks**? No pads // 1 pad per day // 2 pads per day // 3 or more pads per day
- How big a problem, if any, has each of the following been for you **during the last 4 weeks**?
- |   | No<br>Problem | Very Small<br>Problem | Small<br>Problem | Moderate<br>Problem | Big<br>Problem |
|---|---------------|-----------------------|------------------|---------------------|----------------|
| 6. Dripping or leaking urine .....                | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 7. Pain or burning on urination.....              | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 8. Bleeding with urination.....                   | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 9. Weak urine stream or incomplete emptying..     | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 10. Waking up to urinate.....                     | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 11. Need to urinate frequently during the day.... | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
12. Overall, how big a problem has your urinary function been for you **during the last 4 weeks**?  
No problem // Very small problem // Small problem // Moderate problem // Big problem

#### BOWEL DOMAIN

13. How often have you had rectal urgency (felt like I had to pass stool, but did not) **during the last 4 weeks**? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week // Rarely or never
  14. How often have you had uncontrolled leakage of stool or feces? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week // Rarely or never
  15. How often have you had stools (bowel movements) that were loose or liquid (no form, watery,mushy) **during the last 4 weeks**? Never// Rarely// About half the time// Usually// Always
  16. How often have you had bloody stools **during the last 4 weeks**? Never // Rarely // About half the time // Usually // Always
  17. How often have your bowel movements been painful **during the last 4 weeks**? Never // Rarely // About half the time // Usually // Always
  18. How many bowel movements have you had on a typical day **during the last 4 weeks**?  
Two or less // Three to four // Five or more
  19. How often have you had crampy pain in your abdomen, pelvis or rectum **during the last 4 weeks**? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week // Rarely or never
- How big a problem, if any, has each of the following been for you **during the last 4 weeks**?
- |  | No<br>Problem | Very Small<br>Problem | Small<br>Problem | Moderate<br>Problem | Big<br>Problem |
|--|---------------|-----------------------|------------------|---------------------|----------------|
| 20. Urgency to have a bowel movement ..... | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 21. Increased frequency of bowel movements | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 22. Watery bowel movements.....            | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 23. Losing control of your stools..        | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 24. Bloody stools .....                    | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
| 25. Abdominal/ Pelvic/Rectal pain....      | 0             | 1                     | 2                | 3                   | 4              |
26. Overall, how big a problem have your bowel habits been for you **during the last 4 weeks**?  
No problem // Very small problem // Small problem // Moderate problem // Big problem



<b>SEXUAL DOMAIN</b>					
How would you rate each of the following <b>during the last 4 weeks</b> ?	<u>Very Poor</u> to None	<u>Poor</u>	<u>Fair</u>	<u>Good</u>	<u>Very Good</u>
27. Your level of sexual desire.....	1	2	3	4	5
28. Your ability to have an erection.....	1	2	3	4	5
29. Your ability to reach orgasm (climax)..	1	2	3	4	5
30. How would you describe the usual <b>QUALITY</b> of your erections <b>during the last 4 weeks</b> ? None at all// Not firm enough for any sexual activity// Firm enough for masturbation and foreplay only // Firm enough for intercourse					
31. How would you describe the <b>FREQUENCY</b> of your erections <b>during the last 4 weeks</b> ? I NEVER had an erection when I wanted one// I had an erection <b>LESS THAN HALF</b> the time I wanted one// I had an erection <b>ABOUT HALF</b> the time I wanted one// I had an erection <b>MORE THAN HALF</b> the time I wanted one// I had an erection <b>WHENEVER</b> I wanted one.					
32. How often have you awakened in the morning or night with an erection <b>during the last 4 weeks</b> ? Never// Less than once a week// About once a week// Several times a week// Daily					
33. <b>During the last 4 weeks</b> , how often did you have <u>any</u> sexual activity? Not at all // Less than once a week // About once a week // Several times a week //Daily					
34. <b>During the last 4 weeks</b> , how often did you have sexual intercourse? Not at all // Less than once a week // About once a week // Several times a week // Daily					
35. Overall, how would you rate your ability to function sexually <b>during the last 4 weeks</b> ? Very poor // Poor // Fair // Good // Very good					
How big a problem <b>during the last 4 weeks</b> , if any,has each of the following been for you?	<u>No</u> <u>Problem</u>	<u>Very Small</u> <u>Problem</u>	<u>Small</u> <u>Problem</u>	<u>Moderate</u> <u>Problem</u>	<u>Big</u> <u>Problem</u>
36. Your level of sexual desire.....	0	1	2	3	4
37. Your ability to have an erection.....	0	1	2	3	4
38. Your ability to reach orgasm (climax)..	0	1	2	3	4
39. Overall, how big a problem has your sexual function or lack of sexual function been for you <b>during the last 4 weeks</b> ? No problem // Very small problem // Small problem // Moderate problem // Big problem					
<b>HORMONAL DOMAIN</b>					
40. <b>Over the last 4 weeks</b> , how often have you experienced hot flashes? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week // Rarely or never					
41. How often have you had breast tenderness <b>during the last 4 weeks</b> ? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week // Rarely or never					
42. <b>During the last 4 weeks</b> , how often have you felt depressed? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week//Rarely or never					
43. <b>During the last 4 weeks</b> , how often have you felt a lack of energy? More than once a day // About once a day // More than once a week // About once a week // Rarely or never					
44. How much change in your weight have you experienced during the last 4 weeks, if any? Gained 10 pounds or more // Gained less than 10 pounds // No change in weight // Lost less than 10 pounds // Lost 10 pounds or more					
How big a problem <b>during the last 4 weeks</b> , if any,has each of the following been for you?	<u>No</u> <u>Problem</u>	<u>Very Small</u> <u>Problem</u>	<u>Small</u> <u>Problem</u>	<u>Moderate</u> <u>Problem</u>	<u>Big</u> <u>Problem</u>
45. Hot flashes .....	0	1	2	3	4
46. Breast tenderness/enlargement.....	0	1	2	3	4
47. Loss of body hair.....	0	1	2	3	4
48. Feeling depressed.....	0	1	2	3	4
49. Lack of energy .....	0	1	2	3	4
50. Change in body weight....	0	1	2	3	4

**Şekil 2.1.** EPIC Ölçeğinin İngilizce Orijinal Versiyonu <sup>4</sup> (Wei ve ark. (2000) Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer, Urology, 56:899-905'ten uyarlanmıştır.)

Günlük pratikte daha kolay kullanımını sağlayabilmek için EPIC anketinin kısaltılmış versiyonlarının geliştirilmesi çalışmaları yapılmıştır. Szymanski ve ark. tarafından 26 soruya kısaltılmış EPIC-26 versiyonu geliştirilmiş ve validasyonu sağlanmıştır <sup>141</sup>. Bu ölçekte EPIC ölçeğindeki dört ana ölçek korunmuş, birbiri ile korelasyon gösteren sorular elenerek ölçek 26 soruya kısaltılmıştır. Bir başka çalışmada Chang ve ark. 16 sorudan oluşan EPIC-Clinical Practice (EPIC-CP) ölçeğini geliştirmişlerdir <sup>142</sup>. Bu çalışmada EPIC ve EPIC-26 ölçekleri tek sayfada 16 soruya kısaltılmış ve beş alt ölçek geliştirilmiştir: üriner inkontinans, üriner iritatif/obstrüktif, bağırsak, seksüel ve canlılık/hormonal. Aynı çalışmada hem EPIC hem de EPIC-26 ölçeği ile validasyonu da sağlanmıştır.

Bir çok dilde valide edilmiş olan EPIC ölçekleri, global olarak günlük pratikte sık kullanılan ölçeklerdir <sup>143-148</sup>.

### **2.8.2. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ) C30**

EORTC-QLQ C30, 1993 yılında Aaronson ve ark. tarafından geliştirilen ve validasyonu sağlanan bir YK ölçeğidir <sup>149</sup>. Ölçek genel sağlık ve YK skalası, beş alt başlıkta fonksiyonel skala (fiziksel, rol, bilişsel, duygusal ve sosyal), üç alt başlıkta semptom skalası (yorgunluk, ağrı ve bulantı kusma), ayrıca tek maddeler halinde sorgulanan kanser hastaları tarafından yaygın olarak bildirilen ek semptomlar (nefes darlığı, iştah kaybı, uyku bozukluğu, kabızlık ve ishal) ve hastalık ve tedavinin algılanan mali etkisinden oluşmaktadır. Ölçek toplam 30 sorudan oluşmaktadır. Tüm ölçek ve madde puanları doğrusal olarak 0'dan 100'e bir ölçeğe dönüştürülmüştür. Beş fonksiyonel skala ve genel sağlık ve YK skalası için daha yüksek puan, daha iyi bir fonksiyon düzeyini temsil etmektedir. Semptom skalaları için ise daha yüksek puan, daha yüksek bir semptom düzeyine karşılık gelmektedir. Türkçe validasyonu yapılmış olan bu YK ölçeği global olarak günlük pratikte sık kullanılan bir ölçektir <sup>5</sup>. Birçok kanser türünde kullanılan bu ölçek prostat kanseri için de valide edilmiştir <sup>150</sup>. Şekil 2.2'de Türkçe versiyonu mevcuttur.


**EORTC QLQ-C30 (version 3.0)**

Siz ve sağlığınız hakkında bazı Őeylerle ilgileniyoruz. Lŭtfen soruların tamamını size en uygun gelen rakamı daire içine alarak yanıtlayınız. Soruların “doğru” veya “yanlış” yanıtları yoktur. Verdiğiniz yanıtlar kesinlikle gizli kalacaktır.

Lŭtfen ad ve soyadınızın baŐharflerini yazınız:

Doğum tarihiniz (Gŭn, Ay, Yıl):

Bugŭnkŭ tarih (Gŭn, Ay, Yıl):

	Hiç	Biraz	Oldukça	ok
1. Ağır bir alıŐveriŐ torbası veya valiz taşımak gibi zorlu hareketler yaparken gŭlŭk eker misiniz?	1	2	3	4
2. <u>Uzun</u> bir yŭrŭyŭŐ yaparken herhangi bir zorluk eker misiniz?	1	2	3	4
3. Evin dışında <u>kıŐa</u> bir yŭrŭyŭŐ yaparken zorlanır mısınız?	1	2	3	4
4. Gŭnŭn bŭyŭk bir kısmını oturarak veya yatarak geçirmeye ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4
5. Yemek yerken, giyinirken, yıkanırken ve tuvaleti kullanırken yardıma ihtiyacınız oluyor mu?	1	2	3	4

**Geçtiğimiz hafta zarfında:**

	Hiç	Biraz	Oldukça	ok
6. İŐinizi veya gŭnlŭk aktivitelerinizi yapmaktan sizi alıkoyan herhangi bir engel var mıydı?	1	2	3	4
7. BoŐ zaman aktivitelerinizi sŭrdŭrmekten veya hobilerinizle uđraŐmaktan sizi alıkoyan bir engel var mıydı?	1	2	3	4
8. Nefes darlığı çektiniz mi?	1	2	3	4
9. Ağrınız oldu mu?	1	2	3	4
10. Dinlenme ihtiyacınız oldu mu?	1	2	3	4
11. Uyumakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
12. Kendinizi gŭsŭz hissettiniz mi?	1	2	3	4
13. İŐtahınız azaldı mı?	1	2	3	4
14. Bulantınız oldu mu?	1	2	3	4
15. Kustunuz mu?	1	2	3	4
16. Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4

Lŭtfen arka sayfaya geciniz

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
17. İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18. Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

**Aşağıdaki sorular için 1 ile 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız**

29. Geçen haftaki sağlığınıza genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1            2            3            4            5            6            7

Çok kötü

Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1            2            3            4            5            6            7

Çok kötü

Mükemmel

EORTC-QLQ C30 skalalarındaki soru sayısı ve soruların ölçekte karşılığı olan numaraları Tablo 2.2’de verilmiştir.

**Tablo 2.2.** EORTC-QLQ C30 Ölçeğinin Skalaları, Soru Sayıları ve Numaraları

Skala	Soru Sayısı	Soru Numaraları
<b>Genel Yaşam Kalitesi ve Sağlık Durumu</b>	2	29, 30
<b>Fonksiyonel Skalalar</b>		
-Fiziksel Fonksiyonlar	5	1-5
-Rol Fonksiyonları	2	6, 7
-Duygusal Fonksiyonlar	4	21-24
-Bilişsel Fonksiyonlar	2	20, 25
-Sosyal Fonksiyonlar	2	26, 27
<b>Semptom Skalaları</b>		
-Yorgunluk	3	10, 12, 18
-Bulantı ve Kusma	2	14, 15
-Ağrı	2	9, 19
<b>İştah Kaybı</b>	1	13
<b>Konstipasyon</b>	1	16
<b>Diyare</b>	1	17
<b>Dispne</b>	1	8
<b>Uykusuzluk</b>	1	11
<b>Finansal Zorluklar</b>	1	28

### 2.8.3. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ) PR25

EORTC-QLQ PR25, 2008 yılında Van Andel ve ark tarafından geliştirilen ve validasyonu sağlanan prostat kanserli hastalara özgü bir YK ölçeğidir <sup>6</sup>. 25 sorudan oluşan bu ölçek altı alt başlıktan oluşmaktadır: üriner semptomlar, inkontinans durumu, bağırsak semptomları, hormonal tedavi (HT)’ye bağlı semptomlar, seksüel aktivite ve seksüel fonksiyon. Tüm ölçek ve madde puanları doğrusal olarak 0’dan 100’e bir ölçeğe dönüştürülmüştür. Semptom ile ilgili ölçeklerde (üriner, inkontinans durumu, bağırsak ve HT’ye bağlı) daha yüksek puan, daha fazla semptomu temsil etmektedir. Seksüel fonksiyon ve seksüel aktivite ölçeklerinde ise daha yüksek puan,

daha yüksek fonksiyon ve aktivite düzeylerini yansıtmaktadır. EORTC'nin kendi bünyesinde Türkçe formu bulunan bu ölçek birçok dilde günlük pratikte sık olarak kullanılmaktadır. Şekil 2.3'te Türkçe versiyonu mevcuttur.



### **EORTC QLO – PR25**

Hastalar bazen aşağıdaki belirtilerin ya da problemlerin olduğunu bildirirler. Lütfen geçtiğimiz hafta zarfında belirti ya da problemleri ne ölçüde yaşadığınızı belirtin. Size uyan en iyi cevabın numarasını daire içine alarak cevaplayınız.

<b>Geçtiğimiz hafta zarfında:</b>	<b>Hiç</b>	<b>Biraz</b>	<b>Oldukça</b>	<b>Çok</b>
31. Gün boyunca sıkça idrar yapmak zorunda kaldınız mı?	1	2	3	4
32. Geceleri sıkça idrar yapmak zorunda kaldınız mı?	1	2	3	4
33. İdrar yapmayı hissettiğiniz zaman, tuvalete gitmek için acele etmek zorunda kaldınız mı?	1	2	3	4
34. Gece sıkça idrar yapmak için kalkma ihtiyacınız olduğundan yeterince uyku almanız zorlaştı mı?	1	2	3	4
35. Bir tuvalete yakın olma ihtiyacı yüzünden evden çıkmakta zorlandınız mı?	1	2	3	4
36. Hiç istemeyerek idrar kaçırdığınız (sızıdırma) oldu mu?	1	2	3	4
37. İdrar yaparken ağrı yada yanma hissi oldu mu?	1	2	3	4
38. Bu soruyu sadece idrar kaçırmaya karşı önlem alıyorsanız cevaplayınız. İdrar kaçırmaya karşı aldığınız önlem size bir problem oluyor mu?	1	2	3	4
39. Günlük faaliyetleriniz idrar probleminiz yüzünden sınırlandı mı?	1	2	3	4
40. Günlük faaliyetleriniz bağırsak rahatsızlığı yüzünden sınırlandı mı?	1	2	3	4
41. İstemeyerek hiç büyük abdestinizi kaçırdığınız (sızıntı) oldu mu?	1	2	3	4
42. Büyük abdestinizde kan var mıydı?	1	2	3	4
43. Karnızda bir şişkinlik hissi oldu mu?	1	2	3	4
44. Sıcaklık basması oldu mu?	1	2	3	4
45. Meme uçlarında yada göğüslerinizde ağrı yada büyüme oldu mu?	1	2	3	4
46. Bacaklarınızda yada ayak bileklerinizde şişme oldu mu?	1	2	3	4

Lütfen arka sayfaya geçiniz

TURKISH

**Geçen dört hafta zarfında:**

	<b>Hiç Biraz Oldukça Çok</b>			
47. Kilo kaybı size problem oldu mu?	1	2	3	4
48. Kilo alma size problem oldu mu?	1	2	3	4
49. Hastalık yada tedavi yüzünden daha az erkeklik hissettiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
50. Seks ile ne ölçüde ilgilendiniz?	1	2	3	4
51. Cinsel olarak ne ölçüde faaldiniz (Cinsel birleşimli yada cinsel birleşimsiz)	1	2	3	4

**LÜTFEN AŞAĞIDAKİ 4 SORUYU EĞER SADECE GEÇEN 4 HAFTA ZARFINDA CİNSEL OLARAK FAAL OLMUŞ İSENİZ CEVAPLAYINIZ:**

52. Sizin için seks ne ölçüde zevkli idi?	1	2	3	4
53. Sertleşme olurken yada ereksiyonun sürdürülmesinde sıkıntı çektiniz mi?	1	2	3	4
54. Boşalma problemleri yaşadınız mı? (mesela: kuru boşalma)	1	2	3	4
55. Cinsel olarak yakın olmaktan rahatsızlık hissettiniz mi?	1	2	3	4

© Copyright 1999 EORTC Study Group on Quality of Life. Bütün hakları saklıdır.

**Şekil 2.3. EORTC-QLQ PR25 Türkçe Versiyonu**

EORTC-QLQ PR25 skalalarındaki soru sayısı ve soruların ölçekte karşılığı olan numaraları Tablo 2.3’de verilmiştir.

**Tablo 2.3.** EORTC-QLQ PR25 Ölçeğinin Skalaları, Soru Sayıları ve Numaraları

Skala	Soru Sayısı	Soru Numaraları
Üriner Semptomlar	8	31-37, 39
İnkontinans Durumu	1	38
Bağırsak Semptomları	4	40-43
HT’ye Bağlı Semptomlar	6	44-49
Seksüel Aktivite	2	50, 51
Seksüel Fonksiyon	4	52-55

HT= Hormonal Tedavi

## 2.9. Geçerlik ve Güvenirlik Tanımı ve Analiz Türleri

Güvenirlik, genel olarak aynı koşullarda tekrarlanan ölçümlerden elde edilen değerlerin kararlılığı olarak tanımlanmaktadır <sup>151</sup>. Bir ölçme aracının güvenilirliği, gerçek değerler ile gözlenen değerler varyanslarının oranlarından elde edilen güvenilirlik katsayıları ile ölçülebilir. Güvenirlik katsayısının elde edilebilmesi amacıyla geliştirilen istatistiksel yöntemler genel olarak iki ana başlıkta toplanmıştır: norm-referans güvenilirliği ve kriter-referans güvenilirliği <sup>151</sup>. Literatürdeki çalışmaların büyük bir kısmında norm-referans güvenilirliği yönteminin alt analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Başlıca norm-referans güvenilirlik yöntemleri test-tekrar test analizi, eşdeğer formlar yöntemi ve iç tutarlılık analizleridir.

İç tutarlılık, bir ölçeği oluşturan alt birimlerin homojen bir yapı oluşturabilme durumudur. Örn.; belirli bir popülasyona uygulanan bir YK ölçeğinin, ilgili popülasyona ölçekteki sorular ne zaman sorulursa sorulsun, soruların o popülasyon tarafından aynı biçimde algılanıp algılanmadığını ölçmektedir. İç tutarlılık katsayısını belirleyebilmek için birçok istatistiksel analiz yöntemi geliştirilmiştir. Başlıca



kullanılan yöntemler Cronbach alfa katsayısı, Kuder-Richardson katsayıları, Teta katsayısı, Omega katsayısı ve Guttman katsayısıdır <sup>151</sup>.

Geçerlik, belli bir özelliği ölçmeyi amaçlayan ölçeğin, ilgili özellik harici başka bir özellik karıştırılmadan, doğrudan ölçebilme durumudur <sup>152</sup>. Bir ölçeğin geçerliği ‘ya hep ya hiç’ metoduyla tanımlanamaz, bu nedenle ölçeğin geçerliği derecelendirilecek ölçülür. Bu derecelendirme de ölçeğin geçerlik katsayısının hesaplanmasıyla anlaşılır. Geçerlik katsayısı, ölçekten elde edilen değerlerle ölçeğin kullanım amacına göre belirlenen kriter ya da kriterler arasındaki ilişki katsayısıdır ve -1.00 ile +1.00 arasında değerler alır <sup>151</sup>. Bu katsayının mutlak değerindeki artış, ölçeğin belirlenen amaca daha uygun olduğunu gösterir.

Genel olarak, geçerlik analizleri dört ana başlıkta toplanmaktadır: görünüş geçerliği (face validity), kapsam geçerliği (content validity), kriter geçerliği (criterion validity) ve yapı geçerliği (construct validity). Görünüş geçerliği, ölçeğin ölçmeyi amaçladığı özelliği ölçebiliyor görünmesi durumudur ve sübjektif bir ölçektir. YK çalışmalarının validasyonunda sınırlı hasta sayısı ile yapılan pilot çalışmalar buna örnek gösterilebilir. Kapsam geçerliği, ölçeğin ve ölçeği oluşturan her bir maddenin bir bütün olarak ölçülmesi amaçlanan duruma ne derece uyum sağladığını belirlemektir <sup>153</sup>. Mantıksal veya istatistiksel yoldan araştırılabilmektedir <sup>151</sup>. Kriter geçerliği, ölçekten elde edilen puanlarla belirlenen kriter arasında gelecekteki veya o andaki ilişkiyi inceler <sup>151</sup>. Kestirimsel geçerlik ve uyum geçerliği olmak üzere iki alt yöntemle ölçülmektedir. YK ölçeklerinin validasyonunda uygulanan, standart kabul edilen bir ölçek ile validasyonu yapılacak olan ölçeğin hastalara aynı anda uygulanması ve sonuçlarının yorumlanması uyum geçerliğine bir örnektir. Yapı geçerliği, ölçek yapısının birbirleriyle ilgili olduğu düşünülen alt öğelerinin arasındaki ilişkiyi (korelasyonu) inceleyen geçerlik yöntemidir <sup>151</sup>. Alt ölçeklerden oluşan YK ölçeklerinin validasyonunda, alt ölçekler arası korelasyon analizleri bu geçerlik analizi grubunda sayılabilir. Bahsedilen yöntemlerin dışında, özellikle belli bir puanlama sistemi olan YK ölçeklerinin geçerlik analizinde hastaların YK puanlarının tedaviye bağlı zaman içerisindeki değişimlerinin incelendiği ve bu değişimlerdeki istatistiksel farkların araştırıldığı ‘değişime duyarlılık (sensitivity to change)’ yöntemi de YK çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir geçerlik yöntemidir <sup>154</sup>.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 01.06.2019 – 01.12.2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran prostat kanseri tanımlı hastalar dahil edilmiştir. Biyopsi ile prostat adenokarsinomu tanısı konulan, AJCC 8. baskıya göre T1-4, N0, M0 evresinde olan, 18 yaş ve üzerinde olan, Karnofsky Performans Skoru (KPS)  $\geq 70$  olan, prostata veya RP sonrası prostat yatağına yönelik adjuvan veya kurtarma ERT, SBRT, YART veya VMAT uygulanan hastalar çalışmaya alınmıştır. Uzak metastazı olan, lenf nodu tutulumu olan, daha önceden pelvik bölgeye RT uygulanan, definitif RT planlanıp daha öncesinde transüretral rezeksiyon uygulanan ve melanom dışı cilt kanseri dışında başka bir kanser tanısı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Çalışmaya katılan hastalara RT öncesinde (bazal), bazal değerlendirilmeden 2-4 hafta sonrasında (2. değerlendirme) ve tedavi sonrası 3. ay, 6. ay ve 12. ay kontrollerinde EPIC, EORTC-QLQ C30 ve EORTC-QLQ PR25 anketleri uygulanmıştır. Uygulamalar yüz yüze ve hasta ile baş başa gerçekleştirilmiş, cevaplar anket formlarına işaretlenerek saklanmıştır. Geçerlik ve güvenilirlik için RT öncesi ve 2. değerlendirme anket çalışmasına katılan hastaların verileri çalışmaya dahil edilmiş olup takiplerinde (3. ay, 6. ay, 12. ay) anket çalışması yapılan hastaların verileri de ayrıca analiz edilmiştir. Hastalarla görüşme öncesinde tüm hastalardan aydınlatılmış onamları alınmıştır. (Bkz. Ek.3)

EPIC ölçeğinin adaptasyon, güvenilirlik ve geçerlik analizlerinin gerçekleştirilebilmesi için gerekli olan örneklem büyüklüğünün hesaplanmasında Tabachnick ve Fidell tarafından geliştirilen model kullanılmıştır<sup>155</sup>. Bu modele göre, çok değişkenli analizlerde güvenilir çıkarımlarda bulunabilmek için önerildiği şekilde modelde yer alan soru sayısının 10 katı kadar hasta gözleminin değerlendirilmesi öngörülmüştür. Buna dayanarak, bu çalışma için gerekli toplam hasta sayısı en az 320'dir. Toplam örneklem büyüklüğünün ise yaklaşık olarak %10 yanıtızlık oranı ile birlikte 350 olması gerektiği hesaplanmıştır.

### 3.1. EPIC Ölçeğinin Türkçe Validasyonu

İlk olarak EPIC ölçeğinin Türkçe validasyonu için izin alınması sürecine başlandı. Araştırmayı geliştiren araştırmacıların üyesi olduğu Michigan Üniversitesi'nin resmi internet sitesinde diğer dillere validasyon yapılması için herhangi bir resmi izne gerek olmadığı, ana çalışmanın referans olarak çalışmaya eklenmesinin yeterli olduğu belirtilmiştir (Bkz. Ek.4). Bu tez çalışmasında ilgili ana çalışma referans olarak gösterilmiştir.

Orijinal EPIC anketi, çok iyi düzeyde İngilizce bilen Prof. Dr. Gökhan Özyiğit ve Prof. Dr. Fadıl Akyol tarafından birbirinden bağımsız olarak İngilizceden Türkçeye çevrildi. Her iki çeviri çok iyi düzeyde İngilizce bilen Prof. Dr. Pervin Hürmüz tarafından bağımsız olarak değerlendirildi anketin ilk Türkçe formu oluşturuldu. Sonrasında bu çevrilmiş olan form, çalışmaya dahil olmayan başka bir araştırmacı tarafından incelendi. Oluşturulan form başka bir profesyonel çevirmen tarafından Türkçe'den İngilizce'ye tekrar çevrildi. Çalışmaya katılan tüm araştırmacılar, orijinal form ile Türkçe çeviri arasında dil ve kültürel farkları göz önünde bulundurarak çeviride son düzeltmeleri yaptı. Bunun ardından 20 hasta ile pilot çalışma yapıldı. Pilot çalışmada hastalarla yüzyüze yapılan anket çalışması sonrasında hangi soruları anlamakta güçlük çektikleri soruldu. Hastalardan herhangi bir olumsuz geri dönüş alınmayınca Türkçe formun son şekli belirlendi ve çalışma yürütülmeye başlandı. Oluşturulan Türkçe EPIC ölçeği Ek.5'te verilmiştir.

Oluşturulan Türkçe ölçeğin orijinal ölçek ile eşleşen soru numaraları genel ölçek ve alt ölçekler ile birlikte Tablo 3.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.1.** Orijinal EPIC ve Türkçe EPIC Ölçeklerinin Soru Dağılımları ve Ölçeklerdeki Soruların Karşılık Gelen Numaraları

Ölçekler	Soru Sayısı	Soru Numaraları	
		Orijinal Ölçek	Türkçe Ölçek
Genel Üriner Ölçek	12	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1, 2, 3, 4, 5, 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 7
Genel Bağırsak Ölçeği	14	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26	8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15a, 15b, 15c, 15d, 15e, 15f, 16
Genel Seksüel Ölçek	13	27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39	17a, 17b, 17c, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24a, 24b, 24c, 25
Genel Hormonal Ölçek	11	40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50	26, 27, 28, 29, 30, 31a, 31b, 31c, 31d, 31e, 31f
Üriner Fonksiyonel Ölçek	5	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5
Üriner Problem Düzeyi Ölçeği	7	6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	6a, 6b, 6c, 6e, 6f, 7
Üriner İnkontinans Ölçeği	4	1, 4, 5, 6	1, 4, 5, 6a
Üriner İritatif/Obstrüktif Ölçek	7	2, 3, 7, 8, 9, 10, 11	2, 3, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f
Bağırsak Fonksiyonel Ölçek	7	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	8, 9, 10, 11, 12, 13, 14
Bağırsak Problem Düzeyi Ölçeği	7	20, 21, 22, 23, 24, 25, 26	15a, 15b, 15c, 15d, 15e, 15f, 16
Seksüel Fonksiyonel Ölçek	9	27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35	17a, 17b, 17c, 18, 19, 20, 21, 22, 23
Seksüel Problem Düzeyi Ölçeği	4	36, 37, 38, 39	24a, 24b, 24c, 25
Hormonal Fonksiyonel Ölçek	5	40, 41, 42, 43, 44	26, 27, 28, 29, 30
Hormonal Problem Düzeyi Ölçeği	6	45, 46, 47, 48, 49, 50	31a, 31b, 31c, 31d, 31e, 31f

### 3.2. Etik Kurul Onayı

Etik kurul onayı için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu. 02.04.2019 tarihli toplantıda, GO 19/331 proje numarası ve 2019/09-25 karar numarası ile çalışmanın etik kurul onayı alındı.

### 3.3. RT Detayları

Çalışmaya katılan hastalara Elekta Versa HD lineer akseleratör cihazı (İsveç) ile endikasyon durumuna göre YART, VMAT veya SBRT uygulandı. YART veya VMAT yönteminde definitif RT uygulanan hastalara tüm prostat +/- SV yönelik 74-78 Gy, postoperatif RT uygulanan hastalara ise prostat yatağına yönelik 64-70 Gy RT uygulandı. SBRT yönteminde definitif RT uygulanan hastalara tüm prostata yönelik gün aşırı olacak şekilde 5 fraksiyonda toplam 36.5 Gy, postoperatif RT uygulanan hastalara ise prostat yatağına yönelik gün aşırı olacak şekilde 5 fraksiyonda toplam 35 Gy RT uygulandı. Tüm RT planları uluslararası merkezlerce yayınlanan doz limitleri esas alınarak planlandı. Tedavi esnasında her fraksiyonda günlük CBCT ile uygun mesane ve rektum doluluğu kontrol edildi ve hastanın planlama BT'deki pozisyonu ile aynı pozisyonda tedavi edilmesi sağlandı. Endikasyon varlığında hastalara RT'ye ek olarak eşzamanlı ve/veya adjuvan ADT uygulandı.

### 3.4. İstatistik

Çalışmadaki sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca-çeyrekler arası aralık (CAA) ile sunuldu. Kategorik verilerin sunumunda frekans ve yüzde dağılımları gösterildi. Çalışmanın bağımlı grupları arası sayısal veri karşılaştırmaları bağımlı örnekler t testi veya Wilcoxon testi ile, bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar ise bağımsız gruplar t testi veya Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirildi. İki'den fazla grup arası karşılaştırmalar ise bağımlı gruplarda tekrarlı ölçümler varyans analizi veya Friedman non-parametrik varyans analizi ile, bağımsız gruplarda ANOVA veya Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Sayısal veriler arası ilişkiler parametrik dağılım varsayımlarının karşılanıp karşılanmaması durumlarına göre sırasıyla Pearson ya da Spearman korelasyon analizleri ile belirlendi. Korelasyon katsayısı (r) 0.05-0.30 arası

ilişkiler düşük veya anlamsız korelasyon, 0.30-0.40 arası düşük-orta derecede korelasyon, 0.40-0.60 arası orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arası iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arası çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arası ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata %5 olarak kullanıldı.

Çalışmanın güvenilirlik analizleri için kullanılan test-tekrar test analizi için; hastaların şikayetlerinin benzer kalacağı ve ilk testte verdikleri cevapları hatırlamaması için literatürde genel olarak kabul gören süre olan 2-4 hafta aralıklarla testler dolduruldu <sup>156,157</sup>. Test-tekrar test analizinin güvenilirliği sınıflar arası korelasyon katsayısı (ICC) ile değerlendirildi. Ölçek iç tutarlılığı Cronbach alfa testi ile değerlendirildi. Bu test sonucunda Cronbach alfa katsayı 0 ile 1 arasında bir değer olup, güvenilirlik analizleri için uygun görülen katsayı aralığı 0.70-0.95 arasındadır.

Çalışmanın geçerliğini araştırmak için ilk olarak 20 hasta ile yapılan pilot çalışmanın değerlendirildiği görünüş geçerliği (face validity) değerlendirildi. Devamında beş ayrı zamanda uygulanan anketlerin YK puanlarındaki değişim değişime duyarlık (sensitivity to change) yöntemi ile analiz edildi. Alt ölçekler arasındaki ilişki ölçekler arası korelasyon analizi ile değerlendirildi. EORTC-QLQ C30 ve PR25 ölçeklerinin sonuçları Türkçe EPIC ölçeğinin sonuçlarıyla karşılaştırılarak kritik geçerlik (criterion validity) analizi yapıldı. Son olarak validasyon sürecinde ölçeğin faktör yapısı için açıklayıcı faktör analizleri yapıldı. Faktör analizlerinde istenilen faktör yükü değeri 0.30'dan büyük değerlerdir. Çalışmanın analizleri SPSS v.23 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı ile gerçekleştirildi.

## **4. BULGULAR**

### **4.1. Hastaların Genel Özellikler**

Toplamda 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 55'ine definitif, 50'sine RP sonrası postoperatif RT uygulandı. En sık kullanılan RT şemaları definitif prostat RT'si uygulanan 42 hastada 36.5 Gy/5 frk, postoperatif RT uygulanan 27 hastada 35 Gy/5 frk idi. Hastaların 38'i neoadjuvan veya adjuvan ADT almıştı. Hastaların detaylı özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların Genel Özellikleri

<b>Hasta Özellikleri</b>	<b>Hasta Sayısı (%) N=105</b>
<b>Yaş</b>	
-50 yaş ve üstü	102 (97.1)
-50 yaş altı	3 (2.9)
<b>Medeni Durum</b>	
-Evli	94 (89.5)
-Bekar	11 (10.5)
<b>Eğitim Düzeyi</b>	
-Üniversite	59 (56.2)
-Lise	19 (18.1)
-Ortaokul	10 (9.5)
-İlkokul	17 (16.2)
<b>Yaşadığı Yer</b>	
-Kentsel	96 (91.4)
-Kırsal	9 (8.6)
<b>Ekonomik Düzey</b>	
-İyi	28 (26.7)
-Orta	73 (69.5)
-Kötü	4 (3.8)
<b>RT Türü</b>	
-Definitif	55 (52)
-Postoperatif	50 (48)
<b>RT Dozu (Gy)/Fraksiyon Sayısı (frk)</b>	
-35/5	27 (25.7)
-36.5/5	42 (40.0)
-64/32	2 (1.9)
-66/33	7 (6.7)
-70/35	14 (13.3)
-74/37	5 (4.8)
-76/38	5 (4.8)
-78/39	3 (2.9)
<b>ADT Durumu</b>	
-Var	38 (36.2)
-Yok	67 (63.8)

N= Hasta Sayısı, Gy= Gray, frk= Fraksiyon, ADT= Androjen Deprivasyon Tedavisi



## 4.2. EPIC Ölçeğinin Genel Sonuçları

Çalışmaya dahil olan 105 hastanın tamamı bazal ve 2. değerlendirme anketlerini tamamladı. 100 hasta 3. ay anketini, 87 hasta 6. ay anketini, 85 hasta ise 12. ay anketini tamamladı.

Genel ölçekler olan üriner, bağırsak, seksüel ve hormonal ölçekler ile ilgili ortalanca değerler, ÇAA değerler ve değerler arasında zaman içerisindeki değişimde istatistiksel fark olup olmadığı ( $p < 0.05$  anlamlıdır) Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Genel Ölçeklerin Değerlendirilmesi

	Genel Üriner	Genel Bağırsak	Genel Seksüel	Genel Hormonal
	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]
<b>Bazal</b>	82.7 [70.8-91.7]	100 [98.2-100]	17.9 [5.8-41]	97.7 [93.2-100]
<b>İkinci</b>	75 [61.2-87.5]	98.2 [91.1-100]	7.7 [0-23.7]	95.5 [88.6-100]
<b>3. Ay</b>	80.6 [66-89.6]	96.4 [90.2-100]	3.9 [0-24.3]	90.9 [81.8-100]
<b>6. Ay</b>	79.2 [67.4-91]	98.2 [92.9-100]	7.7 [0-30.8]	88.6 [79.6-100]
<b>12. Ay</b>	79.2 [68.8-91.7]	96.4 [91.1-100]	7.7 [0-23.7]	86.4 [79.6-95.5]
<b>p değeri</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

ÇAA= Çeyrekler Arası Aralık

Üriner alt ölçekleri olan üriner fonksiyonel, üriner problem düzeyi, üriner inkontinans ve üriner iritatif/obstrüktif alt ölçekleri ile ilgili ortalanca değerler, ÇAA değerler ve değerler arasında zaman içerisindeki değişimde istatistiksel fark olup olmadığı ( $p < 0.05$  anlamlıdır) Tablo 4.3’te verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Üriner Alt Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

	Üriner Fonksiyonel	Üriner Problem Düzeyi	Üriner İnkontinans	Üriner İritatif/Obstrüktif
	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]
<b>Bazal</b>	90 [71.8-100]	78.6 [64.3-92.9]	100 [54.3-100]	85.7 [75-92.9]
<b>İkinci</b>	85 [66.6-100]	67.9 [57.1-85.7]	100 [58.5-100]	78.6 [64.3-89.3]
<b>3. Ay</b>	90 [68.4-100]	75 [64.3-85.7]	100 [55.3-100]	82.1 [73.2-91.1]
<b>6. Ay</b>	90 [73.4-100]	75 [60.7-89.3]	91.8 [56.3-100]	82.1 [71.4-92.9]
<b>12. Ay</b>	88.4 [73.4-100]	75 [60.7-89.3]	91.8 [54.3-100]	82.1 [71.4-92.9]
<b>p değeri</b>	<0.001	<0.001	0.11	<0.001

ÇAA= Çeyrekler Arası Aralık

Bağırsak alt ölçekleri olan bağırsak fonksiyonel ve bağırsak problem düzeyi alt ölçekleri ile ilgili ortanca değerler, ÇAA değerler ve değerler arasında zaman içerisindeki değişimde istatistiksel fark olup olmadığı ( $p < 0.05$  anlamlıdır) Tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Bağırsak Alt Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

	Bağırsak Fonksiyonel	Bağırsak Problem Düzeyi
	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]
<b>Bazal</b>	100 [96.4-100]	100 [100-100]
<b>İkinci</b>	96.4 [89.3-100]	100 [92.9-100]
<b>3. Ay</b>	96.4 [87.5-100]	100 [92.9-100]
<b>6. Ay</b>	96.4 [89.3-100]	100 [92.9-100]
<b>12. Ay</b>	92.9 [85.7-100]	100 [92.9-100]
<b>p değeri</b>	<0.001	<0.001

ÇAA= Çeyrekler Arası Aralık

Seksüel alt ölçekleri olan seksüel fonksiyonel ve seksüel problem düzeyi alt ölçekleri ile ilgili ortanca değerler, ÇAA değerler ve değerler arasında zaman içerisindeki değişimde istatistiksel fark olup olmadığı ( $p < 0.05$  anlamlıdır) Tablo 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Seksüel Alt Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

	<b>Seksüel Fonksiyonel</b>	<b>Seksüel Problem Düzeyi</b>
	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]
<b>Bazal</b>	12 [0-41.7]	25 [0-62.5]
<b>İkinci</b>	2.8 [0-17.6]	6.3 [0-43.8]
<b>3. Ay</b>	0 [0-14.8]	0 [0-43.8]
<b>6. Ay</b>	5.6 [0-23.1]	12.5 [0-43.8]
<b>12. Ay</b>	3.7 [0-17.6]	6.3 [0-31.3]
<b>p değeri</b>	<0.001	0.064

ÇAA= Çeyrekler Arası Aralık

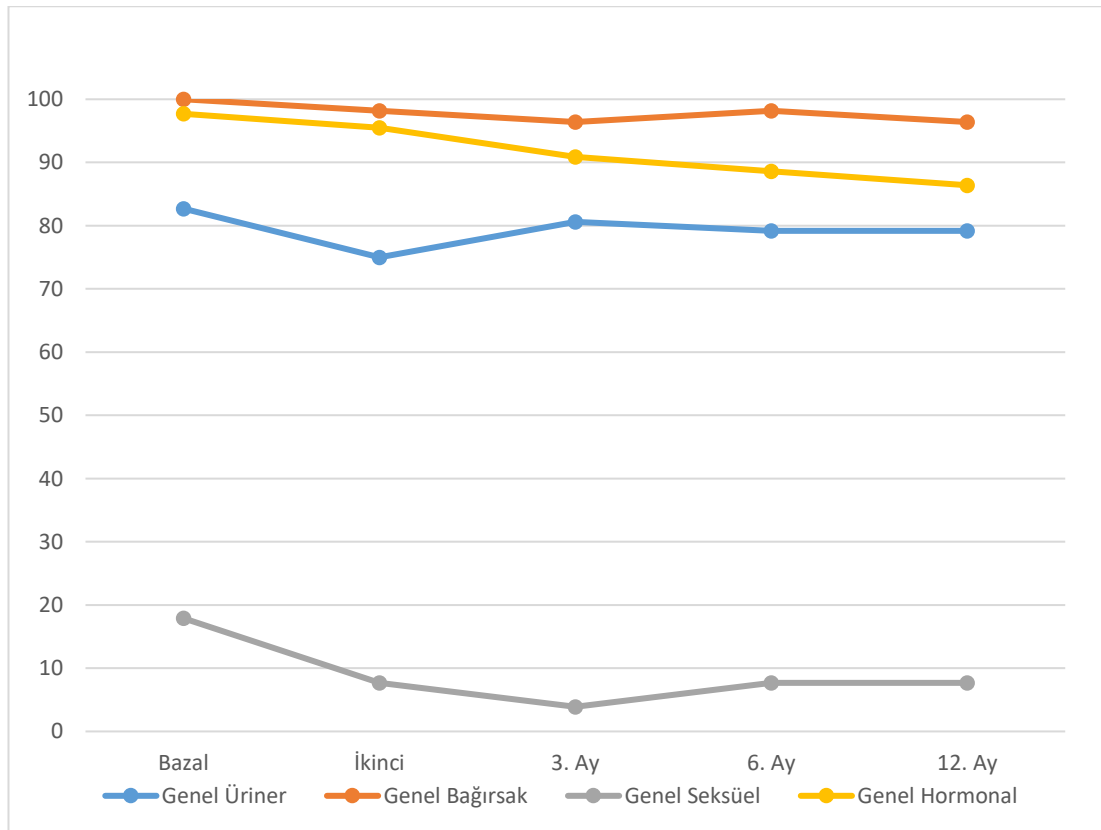
Hormonal alt ölçekleri olan hormonal fonksiyonel ve hormonal problem düzeyi alt ölçekleri ile ilgili ortanca değerler, ÇAA değerler ve değerler arasında zaman içerisindeki değişimde istatistiksel fark olup olmadığı ( $p < 0.05$  anlamlıdır) Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** Hormonal Alt Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

	<b>Hormonal Fonksiyonel</b>	<b>Hormonal Problem Düzeyi</b>
	Ortanca [ÇAA]	Ortanca [ÇAA]
<b>Bazal</b>	95 [90-100]	100 [95.8-100]
<b>İkinci</b>	95 [85-100]	100 [91.7-100]
<b>3. Ay</b>	90 [80-100]	95.8 [87.5-100]
<b>6. Ay</b>	90 [75-100]	95.8 [83.3-100]
<b>12. Ay</b>	85 [75-95]	91.7 [79.2-100]
<b>p değeri</b>	<0.001	<0.001

ÇAA= Çeyrekler Arası Aralık

Genel ölçekler olan üriner, bağırsak, seksüel ve hormonal ölçeklerin medyan değerlerinin ölçüm zamanlarına göre grafiksel dağılımı Şekil 4.1’de verilmiştir.

**Şekil 4.1.** Türkçe EPIC’in Ana Ölçek Puanlarının Ölçüm Zamanlarına Göre Değişimi

### 4.3. EPIC Ölçeğinin Geçerlik ve Güvenirlik Analizlerinin Sonuçları

EPIC ölçeğinin güvenirliliğini test etmek için ana ölçekler ve alt ölçekler test-tekrar test ve iç tutarlılık analizi ile değerlendirilmiştir. İç tutarlılığı değerlendirmek için Cronbach alfa değeri kullanılmıştır. Tüm ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.866 ölçülmüş olup istenilen 0.75 - 0.90 arası değere ulaşılmıştır ve Türkçe EPIC ölçeğinin iç tutarlılığının son derece iyi olduğu ortaya konulmuştur.

Ölçeğin ana ve alt ölçekleri için test-tekrar test güvenirlik analizleri yapılmış ve sonuçlar için ICC kullanılmıştır. Ana ölçeklerin ICC değerleri 0.805, 0.413, 0.861 ve 0.639 ölçülmüş olup, bu sonuç Türkçe EPIC ölçeğinin 2-4 hafta aralıklar ile tekrarlandığında sonuçların güçlü korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.

Ana ölçeklerin ve alt ölçeklerin Cronbach alfa ve test-tekrar test ICC değerleri Tablo 4.7'de verilmiştir.

**Tablo 4.7.** Türkçe EPIC Ölçeğinin, Ana ve Alt Ölçekler ile Birlikte Güvenirliklerinin Değerlendirilmesi

	Soru Sayısı	Cronbach Alfa Değeri	ICC Değeri
Türkçe EPIC Ölçeği	50	0.866	
Genel Üriner Ölçek	12	0.795	0.805
Genel Bağırsak Ölçeği	14	0.693	0.413
Genel Seksüel Ölçek	13	0.969	0.861
Genel Hormonal Ölçek	11	0.654	0.639
Üriner Fonksiyonel Ölçek	5	0.650	0.786
Üriner Problem Düzeyi Ölçeği	7	0.751	0.790
Üriner İnkontinans Ölçeği	4	0.929	0.974
Üriner İritatif/Obstrüktif Ölçek	7	0.608	0.654
Bağırsak Fonksiyonel Ölçek	7	0.451	0.434
Bağırsak Problem Düzeyi Ölçeği	7	0.684	0.247
Seksüel Fonksiyonel Ölçek	9	0.963	0.881
Seksüel Problem Düzeyi Ölçeği	4	0.942	0.790
Hormonal Fonksiyonel Ölçek	5	0.325	0.571
Hormonal Problem Düzeyi Ölçeği	6	0.491	0.634

ICC= Sınıflar Arası Korelasyon Katsayısı

Ölçeğin geçerliğini test etmek için ilk olarak görünüş geçerliği (face validity) analiz edilmiştir. Orijinal ölçeğin Türkçe'ye çeviri basamakları tamamlandıktan sonra 20 hastada pilot çalışma yapılmış, hastalara hangi soruları anlamakta güçlük çektikleri sorulmuştur. Herhangi bir olumsuz geri dönüş alınmaması bir geçerlik göstergesi olup geçerlik analizlerinin ilk basamağı tamamlanmıştır.

Çalışmamızın geçerliği değişime duyarlılık (sensitivity to change) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Tablo 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6’da genel ve alt ölçek puanlarının zaman içerisindeki değişimleri gösterilmiştir. Tüm ana ölçek puanlarının zaman içerisindeki değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bu sonuç, Türkçe EPIC ölçeğinin değişime duyarlılık yöntemi ile geçerliğinin sağlandığını ortaya koymuştur. Üriner inkontinans ve seksüel problem düzeyi alt ölçeklerinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Ölçeğin geçerliği, bir başka geçerlik analizi yöntemi olan ölçekler arası korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Her ana ölçeğin fonksiyonel ve problem düzeyi alt ölçeklerinin birbiri ile korelasyonları değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayıları Tablo 4.8’de verilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda, üriner ve bağırsak alt ölçekleri arasında orta derecede, seksüel alt ölçekler arasında çok iyi derecede, hormonal alt ölçekler arasında ise iyi derecede korelasyon sağlanmıştır. Ek olarak, farklı YK ölçekleri arasındaki problem düzeyi ve fonksiyon alt ölçekleri arasında zayıf korelasyon görülmüştür ( $r < 0.30$ ), bu da üriner, bağırsak, seksüel ve hormonal alanların kavramsal olarak ayrı YK bileşenlerini ölçtüğünü göstermektedir.

**Tablo 4.8.** Alt Ölçekler Arasındaki Ölçekler Arası Korelasyon Sonuçları

	ÜF	ÜPD	BF	BPD	SF	SPD	HF	HPD
ÜF	1							
ÜPD	<u>0.513</u>	1						
BF	0.096	0.163	1					
BPD	0.177	0.168	<u>0.455</u>	1				
SF	0.171	0.203	0.209	0.017	1			
SPD	0.126	0.129	0.068	0.068	<u>0.759</u>	1		
HF	0.079	0.159	0.250	0.250	0.018	0.178	1	
HPD	0.006	0.019	0.159	0.127	0.077	0.076	<u>0.687</u>	1

ÜF= Üriner Fonksiyonel, ÜPD= Üriner Problem Düzeyi, BF= Bağırsak Fonksiyonel, BPD= Bağırsak Problem Düzeyi, SF= Seksüel Fonksiyonel, SPD= Seksüel Problem Düzeyi, HF= Hormonal Fonksiyonel, HPD= Hormonal Problem Düzeyi. Alt çizgiler, belirli bir alandaki semptom şiddeti (fonksiyonel ölçek) ile o alana özgü bozulma (problem düzeyi ölçeği) arasındaki korelasyonu gösterir.

Kriter geçerliği (criterion validity) analizi için hastalara Türkçe EPIC anketi ile birlikte daha önce validasyonu yapılan ve global olarak kabul gören EORTC-QLQ C30 ve PR25 anketleri uygulanmış ve Türkçe EPIC anketi ile EORTC-QLQ C30 ve PR25 anketlerindeki ilgili sorular karşılaştırılmıştır. Türkçe EPIC ölçeği ile EORTC-QLQ C30 ölçeği arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 4.9’da, Türkçe EPIC ölçeği ile EORTC-QLQ PR25 ölçeği arasındaki korelasyon sonuçları Tablo 4.10’da verilmiştir. Analizlerin sonucunda Türkçe EPIC’in genel üriner ölçeği ile EORTC-QLQ C30’un genel sağlık ve YK ölçeği arasında düşük-orta derecede korelasyon, Türkçe EPIC’in genel hormonal ölçeği ile EORTC-QLQ C30’un yorgunluk ölçeği arasında düşük-orta derecede korelasyon, Türkçe EPIC’in genel bağırsak ölçeği ile EORTC-QLQ C30’un konstipasyon ve diyare ölçekleri arasında düşük-orta derecede korelasyon bulunmuştur. Ayrıca Türkçe EPIC’in genel üriner ölçeği ile EORTC-QLQ PR25’in üriner semptomlar ölçeği arasında çok iyi, üriner inkontinans ölçeği arasında iyi derecede korelasyon, Türkçe EPIC’in genel bağırsak ölçeği ile EORTC-QLQ PR25’in bağırsak semptomları ölçeği arasında orta derecede korelasyon, Türkçe EPIC’in genel seksüel ölçeği ile EORTC-QLQ PR25’in HT’ye bağlı semptomları ölçeği arasında orta, seksüel aktivite ölçeği arasında mükemmel, seksüel fonksiyon ölçeği arasında orta derecede korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar, Türkçe EPIC’in kriter geçerlik analizlerinin başarıyla sonuçlandığını göstermektedir.



**Tablo 4.9.** EORTC-QLQ C30 ve Türkçe EPIC Ölçekleri Arasındaki Ölçekler Arası Korelasyon Sonuçları

	<b>Genel Üriner</b>	<b>Genel Bağırsak</b>	<b>Genel Seksüel</b>	<b>Genel Hormonal</b>
<b>Genel Sağlık ve YK</b>	<u>0.308</u>	0.075	0.008	0.022
<b>Fiziksel</b>	0.173	0.035	0.176	0.039
<b>Rol</b>	0.070	0.071	0.060	0.183
<b>Bilişsel</b>	0.183	-0.006	0.098	0.097
<b>Duygusal</b>	0.036	0.002	-0.038	0.113
<b>Sosyal</b>	0.059	-0.078	0.047	0.104
<b>Yorgunluk</b>	-0.226	-0.195	-0.123	<u>-0.370</u>
<b>Ağrı</b>	-0.020	0.041	-0.206	-0.043
<b>Bulantı Kusma</b>	0.094	0.088	0.191	0.136
<b>İştah Kaybı</b>	-0.035	-0.094	0.019	0.057
<b>Konstipasyon</b>	0.028	<u>-0.306</u>	0.125	-0.245
<b>Diyare</b>	0.148	<u>-0.351</u>	0.141	-0.245
<b>Dispne</b>	-0.107	0.075	-0.044	0.008
<b>Uykusuzluk</b>	0.012	-0.165	-0.028	-0.064
<b>Finansal Zorluklar</b>	0.098	-0.084	0.108	-0.098

YK= Yaşam Kalitesi. Alt çizgiler, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu göstermektedir ( $p<0.05$ )

**Tablo 4.10.** EORTC-QLQ PR25 ve Türkçe EPIC Ölçekleri Arasındaki Ölçekler Arası Korelasyon Sonuçları

	Genel Üriner	Genel Bağırsak	Genel Seksüel	Genel Hormonal
<b>Üriner Semptomlar</b>	<u>-0.726</u>	-0.273	-0.173	-0.149
<b>İnkontinans Durumu</b>	<u>-0.645</u>	-0.285	-0.318	-0.076
<b>Bağırsak Semptomları</b>	-0.169	<u>-0.498</u>	-0.006	-0.121
<b>HT'ye Bağlı Semptomlar</b>	-0.216	0.045	<u>-0.495</u>	-0.154
<b>Seksüel Aktivite</b>	0.293	0.059	<u>0.769</u>	0.034
<b>Seksüel Fonksiyon</b>	0.190	0.339	<u>0.441</u>	0.295

HT= Hormonal Tedavi. Alt çizgiler, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonu göstermektedir ( $p<0.05$ )

Son olarak, ölçeğin faktör yapısını belirleyebilmek amacıyla faktör analizi yapılmıştır. Türkçe EPIC ölçeğinin faktör yapısının, orijinal EPIC ölçeğinin faktör yapısına benzeyip benzemediği analiz edilmiştir. Ana ve alt ölçeklerdeki soruların faktör yükleri komponent matriks analizi ile ölçülmüş, kümelenen her bir alt ölçek farklı bir renkte işaretlenmiştir (Bkz. Ek.6). Değerlendirmeler sonucunda hem ana ölçekler, hem de alt ölçeklerin orijinal EPIC ölçeğindeki kümelenmeye benzer bir biçimde kümelendiği gösterilmiştir. Bu sonuç, Türkçe EPIC ölçeğinin orijinal EPIC ölçeğindeki hasta grubundan farklı bir kültüre sahip hasta grubunda da tıpkı orijinal ölçektekine benzer şekilde anlaşılabilirliği ve soruların hastalar tarafından benzer doğrulukta yorumlanabildiğini göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA

EPIC, 2000 yılında prostat kanseri hastaları için geliştirilmiş ve validasyonu yapılmış bir YK ölçeğidir <sup>4</sup>. Yapılan ilk çalışmaya RP, ERT ve BRT uygulanmış 252 hasta dahil edilmiş olup, her bir grupta 84'er hasta bulunmaktadır. Çalışmanın sonuçlarında hem ana ölçeklerde, hem de alt ölçeklerde güvenilirlik için istenilen Cronbach alfa değerlerine ulaşılmış, ölçeğin hem test-tekrar test, hem de alt ölçekler arası korelasyon katsayı değerleri beklendiği gibi sonuçlanmıştır. Bu tez çalışmasında da tüm testin Cronbach alfa değeri 0.866 ölçülmüş olup, ölçeğin iç tutarlılığının son derece iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ana ölçeklerin Cronbach alfa değerleri de 0.654 - 0.969 arasında ölçülmüş olup bu sonuçlar orijinal EPIC ölçeğindeki ana ölçeklerin Cronbach alfa değerleriyle (0.820 – 0.930) benzerlik göstermektedir. Güvenilirlik ölçümü için uygulanan bir diğer yöntem olan test-tekrar test analizinde de dört ana ölçeğin en az orta derecede korelasyon ile tekrarlanabildiği ortaya konulmuş, böylece Türkçe EPIC ölçeğinin güvenilirlik analizleri başarılı bir şekilde sonuçlanmıştır.

Türkçe EPIC ölçeğinin adaptasyon, güvenilirlik ve geçerlik analizlerinin gerçekleştirilebilmesi için gerekli olan örneklem büyüklüğü Tabachnick ve Fidell tarafından geliştirilen modele göre hesaplanmış ve en az 320 hasta olarak belirlenmiştir <sup>155</sup>. Ancak hedeflenen hasta sayısına ulaşamamış ve çalışma 105 hasta ile yapılmıştır. Bunun en önemli olası nedenlerinden biri 2020 yılında ülkemiz dahil olmak üzere tüm dünyayı etkileyen COVID-19 salgınıdır. Çalışmamızın planlama aşamasında, bölümümüze başvuran prostat kanserli hasta sayısı önceki yıllardaki hasta sayıları incelenerek hesaplanmış ve planlanan 320 hasta sayısına ulaşılabileceği sonucuna varılmıştır. COVID-19 salgını nedeniyle gelişen olağanüstü süreçte bölümümüze başvuran hasta sayısında ciddi bir azalma gözlenmiş, hastaların rutin kontrolleri bir süreliğine ertelenmiştir. Çalışmamızdaki istenilen hasta sayısına ulaşamamasının olası bir diğer nedeni ise, anketlerin tümünün tüm hastalarla yüzyüze yapılmış olması olabilir. Ölçekteki soruların hastalar tarafından doğru anlaşılması önemli olmakla birlikte, hastaların bu soruları kendilerini rahat hissettikleri bir ortamda, güvenle cevaplaması çalışmanın sonuçlarının doğru yorumlanması açısından

çok önemli bir basamaktır. Tüm hastalar, çalışmanın yürütücü bir hekimi ile baş başa kaldıkları bir ortamda sorulara cevap vermiştir. Literatürde EPIC-26 ölçeğinin internet ve telefon ortamında hastalara uygulandığında validasyonunun sağlandığı bir çalışma mevcuttur <sup>158</sup>, ancak çalışmamızdaki hastaların sosyokültürel özelliklerinin ilgili çalışmadaki hastalardan farklı olması, çalışmamıza katılan hastaların internet ve telefon kullanım yeterliğinin soruları yeterli doğrulukta anlayıp cevaplayacak düzeyde olup olmadığının bilinmemesi nedeniyle çalışmamızda bu yöntemle başvurulmamıştır. Bu durumun doğal sonucu olarak çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı istenilen seviyeye ulaşamamıştır. Yine de, 105 hasta ile gerçekleştirdiğimiz çalışmamızın sonuçları, ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik analizleri için yeterli hasta sayısına ulaşıldığını ortaya koymaktadır. Kaldı ki, orijinal EPIC ölçeği çalışmasında çalışmaya katılan hasta sayısı 252 olup bu sayı Tabachnick ve Fidell modeline göre belirlenen ideal hasta sayısından daha azdır <sup>4</sup>. Yine Umbehr ve ark. tarafından geliştirilen EPIC'in Almanca validasyonu çalışmasında çalışmaya 92 hasta katılmış olup çalışmanın geçerlik ve güvenilirlik testleri başarıyla sonuçlanmıştır <sup>159</sup>. Literatürde farklı YK ölçekleri için Tabachnick ve Fidell modeline göre istenilen hasta sayısına ulaşamayan, ancak ilgili dillere validasyonu başarıyla tamamlanan birçok çalışma mevcuttur <sup>160-164</sup>.

SBRT, son yıllarda kullanım sıklığı giderek artan bir RT tekniğidir <sup>165</sup>. Çok kısa zamanda tedavinin tamamlanabilmesi, yüksek fraksiyon dozlarının uygulanabilmesi ve çevre organları iyi derecelerde koruyabilmesi önemli avantajlarının başında gelmektedir. Çalışmamızdaki hastaların %66'sına (n=69) SBRT uygulanmış olup, bu durum hem EPIC ölçeğinin kullanım alanının genişlemesine hem de az sayıda çalışma yapılan SBRT'de YK alanına katkı sağlamaktadır. Literatürde SBRT uygulanan prostat kanserli hastaların EPIC ölçekleri ile YK analizlerinin yapıldığı çalışmalar mevcuttur. King ve ark. 196 prostat kanserli hasta ile yürüttüğü çalışmada SBRT'nin iyi tolere edildiğini ve YK üzerinde çok az kalıcı etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. SBRT'den sonraki ilk birkaç ay boyunca üriner ve bağırsak YK'de ve ılımlı bir düşüş gözleendiği, ancak ilerleyen aylarda hızla başlangıç seviyelerine döndüğü belirtilmiştir <sup>166</sup>. Boyer ve ark. benzer hasta grubu üzerinde yürüttüğü bir faz 2 çalışmada da SBRT'yi takiben toksisite oranlarının düşük olduğu ve YK'de çok sınırlı bir değişim olduğu gösterilmiştir <sup>167</sup>.

Çalışmamızın bir başka ayırt edici özelliği ise postoperatif SBRT uygulanan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. Postoperatif RT’de SBRT tekniği henüz çok yenidir ve bu alanda çalışmalar çok sınırlıdır. Yapılan bir sistematik derlemede postoperatif SBRT uygulanan 11 çalışma incelenmiş, toksisite oranlarının kabul edilebilir düzeyde olduğu ve konvansiyonel şemalar ile belirgin farklılık göstermediği belirtilmiştir <sup>168</sup>. Postoperatif SBRT uygulanan hastaların dahil edildiği bir faz 2 çalışmada hastaların YK EPIC-26 ölçeği ile değerlendirilmiş, bağırsak ve üriner ölçek puanlarında 1. ayda ılımlı bir düşüş görülmesine rağmen ilerleyen aylarda puanlar bazal değerlere yaklaşmıştır <sup>169</sup>. Çalışmamızın sonuçları literatürde bahsedilen bu çalışmalara benzer patern göstermektedir.

Cronbach alfa katsayısı analizi, 1951’de Lee J. Cronbach tarafından geliştirilen, istatistiksel bir temele dayanan bir iç tutarlılık analizidir <sup>170</sup>. Bu analizde, bir ölçekte yer alan soruların homojen bir yapıyı açıklayabilecek bir bütünlük oluşturup oluşturmadıklarını araştırır. Bir başka deyişle, belirli bir popülasyona, ilgili ölçekteki aynı soruların ne zaman sorulursa sorulsun o popülasyon tarafından aynı biçimde algılanıp algılanmadığını ölçmektedir. Güvenirlik analizleri için en sık ve yaygın kullanılan analiz yöntemlerinden biri olup çalışmamızın güvenirlik analizlerinden biri de Cronbach alfa katsayısı analizidir. Çalışmamızın genel, ana ve alt ölçek Cronbach alfa değerleri güvenirlik testi için oldukça iyi sonuçlanmakla beraber hormonal fonksiyonel alt ölçeğinin Cronbach alfa değerleri görece daha düşük ölçülmüştür (0.325). Bu değer düşük ölçülmesinin birkaç nedeni olabilir. Literatürde Cronbach alfa değerinin hangi değerden daha düşük ölçüldüğünde zayıf ya da anlamsız bir sonucu gösterdiğine dair bir veri yoktur. Genellikle bu değer, örneklem büyüklüğü ile doğru orantılıdır ve örneklem büyüdükçe Cronbach alfa değeri de genellikle artar <sup>171</sup>. Çalışmamıza katılan hasta sayısının beklenenden az olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Ancak görece düşük ölçülen bu değer, testin güvenirliliğini olumsuz yönde etkilememiştir. Umbehr ve ark. tarafından yürütülen EPIC’in Almanca validasyonu çalışmasında da çalışmamıza benzer biçimde bağırsak fonksiyonel alt ölçeğin Cronbach alfa katsayısı görece düşük ölçülmüş olmasına rağmen (0.51), bağırsak ana ölçeğinin Cronbach alfa katsayısı 0.80 ölçülmüş ve ilgili ana ve alt ölçeğin validasyonu sağlanmıştır <sup>159</sup>. Marzorati ve ark. tarafından yürütülen EPIC-26 ölçeğinin İtalyanca validasyonu çalışmasında üriner iritasyon alt ölçeğinin Cronbach

alfa katsayısı 0.518 ölçülmesine rağmen validasyon başarıyla tamamlamıştır. Validasyon çalışmalarında sadece Cronbach alfa katsayı sonuçlarına odaklanmak sonuçların yorumlanmasında yetersiz kalabilir veya yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Bu nedenle, literatürde güvenilirlik analizi yapılan hemen hemen bütün çalışmalarda Cronbach alfa katsayısı analizinin yanında başka bir güvenilirlik analizi yapılarak testin güvenilirliği güçlendirilir ve/veya doğrulanır <sup>171</sup>.

Test-tekrar test güvenilirlik analizi, bir ölçeğin aynı popülasyona belli bir zaman aralığında iki kez uygulandığında, bu iki uygulamanın sonuçları arasındaki tutarlılığı (korelasyonu) ölçen analizdir. Literatürde iki uygulama arasındaki süre, hastaların şikayetlerinin benzer kalacağı ve ilk testte verdikleri cevapları hatırlamaması için genellikle 2-4 hafta olarak kabul edilmektedir <sup>156,157</sup>. Analiz sonucunda ortaya bir korelasyon katsayısı çıkar ve bu katsayı belli aralıklara bölünerek derecelendirilir. Genellikle korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında ise ilişkiler düşük veya anlamsız, 0.30-0.40 arasında ise ilişkiler düşük-orta derecede, 0.40-0.60 arasında ise ilişkiler orta derecede, 0.60-0.70 arasında ise ilişkiler iyi derecede, 0.70-0.75 arasında ise ilişkiler çok iyi derecede, 0.75-1.00 arasında ise ilişkiler mükemmel derecede korelasyon göstermektedir. Literatürdeki çalışmaların çoğunda geçerlik analizleri, ana iki analiz tipi olan Cronbach alfa katsayı analizi ve test-tekrar test analizi birlikte uygulanarak yapılır. Çalışmamızın ana ölçeklerinin test-tekrar test katsayı değerleri 0.413-0.861 aralığında ölçülmüş olup bu sonuç, en az orta derecede olmak üzere Türkçe EPIC ölçeğinin tekrarlanabilir olduğunu göstermektedir. Alt ölçeklerin korelasyon değerleri de bağırsak problem düzeyi alt ölçeği hariç en az orta derecede sonuçlanmıştır. Bağırsak problem düzeyi alt ölçeğinde test-tekrar test korelasyon değeri 0.247 ölçülmüş olup bu değer düşük ya da anlamsız korelasyonu temsil etmektedir. Bu sonucun olası nedenlerinden birisi çalışmamıza katılan hasta sayısının beklenenden az olması olabilir. Bir diğer olası neden ise iki test arasındaki geçen sürede (2-4 hafta) hastaların kliniğinde veya YK'de belirgin bir değişim olmuş olmasıdır. Çalışmamızdaki hastaların %66'sına (n=69) SBRT yöntemi ile RT uygulanmıştır. Bu yöntemde yüksek fraksiyon dozları kullanılmış olup hastaların tamamında ikinci testin uygulandığı zaman, tedavinin son gününe veya tedavinin bitiminden sonraki 1-2 haftaya denk gelmektedir. Konvansiyonel fraksiyone RT'de ise tedavi 6-8 hafta sürmektedir ve genellikle ikinci testin uygulandığı zaman tedavinin ortasına, yani

toksisite görülme ihtimalinin görece düşük olduğu döneme denk gelmektedir. Bu durum, çok merkezli faz 3 randomize bir çalışmada incelenmiş ve tedavi sonundaki bağırsak krampları, gayta kaçırma, kanlı gayta gibi GİS yan etkileri SBRT uygulanan hastalarda konvansiyonel RT uygulanan hastalara oranla daha fazla görülmüştür<sup>95</sup>. Çalışmadaki ölçülen GİS yan etkilerinin çoğu çalışmamızdaki bağırsak problem düzeyi alt ölçeğindeki semptom ölçekleri ile örtüşmektedir. Hastalardaki kısa süre içerisinde hızla değişebilecek bu durum, çalışmamızda 2-4 hafta olan test-tekrar test süresinin bağırsak problem düzeyi için uygun olmadığını gösterebilir. Bir diğer olası sebep ise hızla gelişen GİS semptomları nedeniyle tedavi esnasında hastalara uygulanan antihemoroidal, antidiyareik tedaviler olabilir. Bu tedavilerin sonucunda hastaların semptom durumu değişmiş olabilir ve bu da ilk teste göre tekrar testin farklı sonuçları ölçmesine neden olabilir. Yine de, bağırsak problem düzeyi alt ölçeğinin iç tutarlılığı sağlanmış (Cronbach alfa katsayısı: 0.684) ve genel bağırsak ölçeğinin hem iç tutarlılığı hem de test-tekrar test analizi güvenilir olarak sonuçlanmıştır.

Çalışmamızın geçerliği birçok yöntem ile test edilmiştir. Bu yöntemlerden birisi görünüş geçerliğidir (face validity). Orijinal ölçeğin Türkçe'ye çeviri basamakları tamamlandıktan sonra 20 hastada pilot çalışma yapılmış, hastalara hangi soruları anlamakta güçlük çektikleri sorulmuştur. Herhangi bir olumsuz geri dönüş alınmaması bir geçerlik göstergesi olup geçerlik analizlerinin ilk basamağı tamamlanmıştır.

Çalışmamızda uygulanan bir diğer geçerlik yöntemi ise değişime duyarlılık yöntemidir (sensitivity to change). Bu yöntemde belli zaman aralıklarında uygulanan testin, o zaman aralıklarında beklenen değişimi sağlayıp sağlamadığı araştırılır. Prostat kanserinde RT uygulanan hastalarda, RT sonrasında EPIC'teki YK puanlarında RT'nin yan etkileri ile uyumlu bir düşüş/yükseliş beklenmektedir. Çalışmamızın sonucunda dört ana ölçekte de bazal değerlendirmeye göre zaman içerisinde EPIC puanlarında değişim görülmüştür ve her bir ölçek için beş değerlendirmenin birlikte analizinde bu değişimler istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ). Bu değişimlerin grafiksel dağılımı Şekil 4.1'de verilmiş olup bu değişim paterni özellikle SBRT uygulanan diğer çalışmalar ile karşılaştırılmıştır. Fransson ve ark. yürüttüğü faz 3 randomize çalışmada prostat kanseri hastalarında SBRT ve konvansiyonel RT'nin YK ve yan etkileri Prostate Cancer Symptom Scale (PCSS) ölçeği kullanılarak araştırılmış,

özellikle SBRT uygulanan hastalarda tedavi sonunda üriner YK'de anlamlı bir düşüş görülmüştür<sup>95</sup>. 3. ay ve sonrasında ise üriner YK'si bazal değerlendirmedeki değerlere yaklaşmış ve iyileşmiştir. Çalışmamızdaki genel üriner ölçek de bu çalışma ile benzer patern göstermektedir. Yine aynı çalışmada seksüel ölçek skoru zamanla bazalden 12. aya doğru ılımlı bir düşüş göstermektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların bazal seksüel ölçek puanı zaman içerisinde ılımlı bir biçimde düşmüş olup ilgili çalışma ile benzer patern göstermektedir. Prostat kanserli hastalarda SBRT ve konvansiyonel RT'yi karşılaştıran bir başka faz 3 randomize çalışmada EPIC-26 ölçeği ile hastaların YK ölçülmüştür<sup>97</sup>. Bazal, 6., 9., 12. ve 24. aylarda EPIC-26 ölçeği uygulanan hastaların bağırsak YK puanları 6.-12. ay arasında ılımlı bir düşüş göstermiş olup çalışmamızdaki genel bağırsak YK ölçeği ile benzer gidişat göstermiştir. Aynı çalışmada seksüel YK puanının 6.-12. ay arasındaki değişim paterni de çalışmamızdaki genel seksüel YK ölçeği ile benzer paterndedir.

Çalışmamızda kullanılan bir başka geçerlik testi ölçekler arası korelasyon analizidir. İdeal bir YK ölçeğinde, birbirine benzer YK birimlerini ölçen alt ölçekler arasında korelasyon beklenir. Ayrıca, farklı YK birimlerini ölçen alt ölçekler arasında ise zayıf veya anlamsız korelasyon beklenir. Tablo 4.8'de özetlenen ölçekler arası korelasyon analizinde üriner fonksiyonel ve üriner problem düzeyi alt ölçekleri arasında orta derecede korelasyon ( $r=0.513$ ), bağırsak fonksiyonel ve bağırsak problem düzeyi alt ölçekleri arasında orta derecede korelasyon ( $r=0.455$ ), seksüel fonksiyonel ve seksüel problem düzeyi alt ölçekleri arasında mükemmel korelasyon ( $r=0.759$ ) ve hormonal fonksiyonel ve hormonal problem düzeyi alt ölçekleri arasında iyi derecede korelasyon ( $r=0.687$ ) sağlandığı ortaya konulmuştur. Bu sonuç, Türkçe EPIC ölçeğinde hastaların her bir ölçekteki fonksiyon durumlarının ve bu fonksiyon durumlarındaki değişim nedeniyle hastanın YK'de yaratacağı problem düzeyinin doğru bir biçimde sorgulandığını ve ilgili ölçekteki soruların hastalar tarafından istenilen düzeyde algılanabildiğini göstermektedir. Aynı analizde, birbirinden bağımsız tüm alt ölçekler arasında zayıf ya da anlamsız korelasyon sağlanmıştır ( $r<0.250$ ). Bu sonuç, Türkçe EPIC ölçeğinin hastalardaki dört ana semptom ölçeğini birbirinden bağımsız bir biçimde ölçebildiğini ve her bir ölçeğin hastalar tarafından ayrı ayrı anlamlandırıldığını göstermektedir. Ölçekler arası analiz, orijinal EPIC



çalışmasında da uygulanmış, sonuçları çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermiştir <sup>4</sup>.

Kriter geçerliği (criterion validity), bir alanda daha önceden geliştirilmiş olan ve geçerli ölçek olarak kabul edilen bir ölçek ile yeni geliştirilen ölçeğin aynı anda bireylere uygulanması ve bireylerin her iki ölçekten aldıkları puanlara göre ölçekler arası korelasyon katsayısı hesaplanması yöntemidir. İlgili alanda kabul görmüş standart bir ölçeği olan neredeyse tüm validasyon çalışmalarında kullanılan bir geçerlik analizi yöntemidir. Çalışmamızda da global olarak kabul görmüş ve birçok YK çalışmasında kullanılan EORTC-QLQ C30 ve PR25 ölçekleri, hastalara Türkçe EPIC ölçeği ile aynı anda aynı yöntem ile uygulanmıştır.

EORTC-QLQ C30, birçok kanser türünde uygulanabilen genel YK ölçeğidir. Çalışmamızda prostat kanseri hastaları incelenmiştir, bu nedenle Türkçe EPIC ölçeği ile EORTC-QLQ C30 ölçeğinin tüm alt ölçeklerinde anlamlı bir korelasyon görülmesi beklenmemektedir. Ancak bazı korelasyon sonuçları çalışmanın geçerliğine katkıda bulunmuştur. Çalışmamızda Türkçe EPIC'in genel üriner ölçeği ile EORTC-QLQ C30'un genel sağlık ve YK ölçeği arasında düşük-orta derecede korelasyon bulunmuştur. Üriner semptomlar, prostat kanseri hastalarının genel YK'ni etkileyen önemli bir etkidir. Dizüri, noktüri gibi iritatif/obstrüktif semptomlar hastaların günlük yaşantısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Benzer biçimde, inkontinansı olan hastalar özellikle sosyal yaşamlarında sorunlar yaşayabilmekte, bu durum hastalarda depresyon, anksiyete gibi sorunlara yol açabilmektedir. 252 hastanın dahil olduğu, EPIC-26 ve EPIC-CP ölçekleri ile YK analizi yapılan bir çalışmada her iki ölçeğin Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ölçeği ile korelasyonu incelenmiştir <sup>172</sup>. Her iki EPIC anketinin üriner inkontinans ve üriner obstrüksiyon alt ölçekleri ile HADS ölçeğinin depresyon ve anksiyete alt ölçekleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızın bir diğer analizinde Türkçe EPIC'in genel hormonal ölçeği ile EORTC-QLQ C30'un yorgunluk ölçeği arasında düşük-orta derecede korelasyon bulunmuştur. ADT uygulanan prostat kanserli hastalarda halsizlik/yorgunluk en sık karşılaşılan yan etkilerden biridir ve hastaların YK'sini önemli ölçüde etkilemektedir <sup>173</sup>. Özellikle RT ile ADT kombinasyonunda hastaların yorgunluk şikayetleri önemli ölçüde artmaktadır <sup>174</sup>. Lee ve ark. yürüttüğü bir çalışmada EPIC ölçeği ile EORTC-QLQ C30 ölçeği değerlendirilmiş, EPIC'in genel

hormonal ölçeği ile EORTC-QLQ C30'un yorgunluk ölçeği arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir <sup>175</sup>. Literatür ile uyumlu olan bu durum çalışmamızda da gösterilmiş, hastalarımızda hormonal YK ile yorgunluk arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda Türkçe EPIC'in genel bağırsak ölçeği ile EORTC-QLQ C30'un konstipasyon ve diyare ölçekleri arasında düşük-orta derecede korelasyon bulunmuştur. Türkçe EPIC'in genel bağırsak ölçeği hastaların gayta tipi, karın ağrısı, karın ve kasık bölgesinde kramp varlığı gibi konstipasyon ve diyarede sıklıkla karşılaşılabilecek ortak semptomlarını sorgulamaktadır. Bu nedenle Türkçe EPIC'in genel bağırsak ölçeği ile EORTC-QLQ C30'un konstipasyon ve diyare ölçekleri arasında bir korelasyon saptanması beklenen bir durumdur. Literatürde EPIC ölçekleri ile EORTC-QLQ C30'un konstipasyon ve diyare ölçekleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ilgili ölçekler arasında bulunan anlamlı korelasyon, Türkçe EPIC ölçeğinin hastaların bağırsak YK'ni ölçmedeki geçerliliğine katkıda bulunduğunu ve bu konuda literatüre katkı sağladığını ortaya koymaktadır.

EORTC-QLQ PR25, prostat kanseri hastalarında YK'ni ölçmek için geliştirilen bir ölçektir. Global olarak kabul gören bir ölçek olması, Türkçe EPIC ölçeği ile aynı hasta grubunu ve benzer semptomları sorgulaması nedeniyle çalışmamızda bu ölçek ile Türkçe EPIC arasında korelasyon analizleri yapılmıştır. Türkçe EPIC'in genel üriner ölçeği ile EORTC-QLQ PR25'in üriner semptomlar ölçeği arasında çok iyi, üriner inkontinans ölçeği arasında iyi derecede korelasyon bulunmuştur. Bu sonuç, literatürdeki validasyon çalışmaları ile uyumludur. Anota ve ark. tarafından yürütülen EPIC'in Fransızca validasyonu çalışmasında kriter geçerliği analizinde EPIC ile EORTC-QLQ PR25 ölçekleri arasında korelasyon araştırılmış, EPIC'in genel üriner ölçeği ile EORTC-QLQ PR25'in üriner semptomlar ve inkontinans ölçekleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır ( $r = -0.83$ ,  $r = -0.66$ ) <sup>176</sup>. Umbehr ve ark. yürüttüğü EPIC'in Almanca validasyonu çalışmasında EPIC'in genel üriner ölçeği ile EORTC-QLQ PR25'in üriner semptomlar ölçeği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r = -0.70$ ) <sup>159</sup>. Kanadalı hastaların katıldığı EPIC-26'nın Fransızca validasyonu çalışmasında da EPIC-26 ile EORTC-QLQ PR25'in üriner ölçekleri arasında anlamlı bir korelasyon sağlanmıştır <sup>144</sup>. Çalışmamızda Türkçe EPIC'in genel bağırsak ölçeği ile EORTC-QLQ PR25'in bağırsak semptomları ölçeği

arasında orta derecede korelasyon bulunmuştur. Bu sonuç, literatürdeki validasyon çalışmaları ile uyumludur. Umbehr ve ark. yürüttüğü EPIC'in Almanca validasyonu çalışmasında EPIC'in genel bağırsak ölçeği ile EORTC-QLQ PR25'in bağırsak semptomları ölçeği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r = -0.64$ )<sup>159</sup>. Anota ve ark. tarafından yürütülen EPIC'in Fransızca validasyonu çalışmasında da EPIC'in genel bağırsak ölçeği ile EORTC-QLQ PR25'in bağırsak semptomları ölçeği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $r = -0.65$ )<sup>176</sup>. Çalışmamızda Türkçe EPIC'in genel seksüel ölçeği ile EORTC-QLQ PR25'in HT'ye bağlı semptomları ölçeği arasında orta derecede korelasyon bulunmuştur. Prostat kanserinde HT, günümüzde ADT'nin ana basamağını oluşturmaktadır. HT uygulanan prostat kanserli hastalarda %50-100 oranında impotans görülmektedir<sup>177</sup>, ek olarak libido kaybı, erektil disfonksiyon gibi seksüel fonksiyonları olumsuz etkileyebilecek durumlar görülebilmektedir. Çalışmamızda Türkçe EPIC'in genel seksüel ölçeğinin hastaların HT'ye bağlı semptomlarını yansıtması hem geçerlik açısından hem de hastaların YK'sini yansıtabilmesi açısından kıymetlidir. Aynı zamanda bu sonuç literatürdeki diğer YK çalışmalarında da gösterilmiştir<sup>144,176</sup>. Çalışmamızda Türkçe EPIC'in genel seksüel ölçeği ile EORTC-QLQ PR25'in seksüel aktivite ölçeği arasında mükemmel, seksüel fonksiyon ölçeği arasında orta derecede korelasyon bulunmuştur. Bu sonuç, çalışmanın geçerliğine katkı sağlamakla beraber beklenen bir sonuçtur. EPIC ölçekleri ile EORTC-QLQ PR25 ölçeği arasında yapılan validasyon çalışmalarında da ilgili ölçekler arasında anlamlı bir korelasyon sağlanmıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda kriter geçerliği için kullanılan EORTC QLQ-C30 ve PR25 ölçekleri ile beklenen korelasyonlar sağlanmış olup Türkçe EPIC ölçeğinin geçerliği bu sonuçlarla güçlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki son geçerlik analizi faktör analizidir. Orijinal EPIC ölçeğinde dört ana ve on alt ölçek mevcuttur. Bu ölçeklerin her biri hastalardaki farklı YK faktörlerini ölçmek için tasarlanmıştır. EPIC ölçeğinin farklı dillere çevrilip farklı kültürdeki popülasyonlara uygulandığında orijinal ölçek yapısının korunup korunmadığı bu analiz yöntemiyle araştırılabilir. Her bir ölçek grubunun orijinal ölçeğine benzer biçimde gruplanması, validasyonu yapılan farklı dil ve/veya kültürdeki EPIC ölçeğinin ana faktör yapısının tıpkı orijinal EPIC ölçeğine benzer biçimde korunduğunu göstermektedir. Çalışmamızın faktör analizi sonucunda

içerisinde kümelenme bulunan beş komponent bulunmuştur. Bu komponentlerin komponent matrisi analizi sonucunda tüm alt ölçeklerde o ölçeği oluşturan soruların belli bir kümelenme gösterdiği detaylı bir biçimde verilmiş (Bkz. Ek.6), her bir alt ölçeğin faktör kümelenmesi farklı renkler ile işaretlenerek gösterilmiştir. Bu sonuç, Türkçe EPIC ölçeğinin ana faktör yapısının tıpkı orijinal EPIC ölçeğindeki gibi dört ana ve on alt ölçeğe ayrıldığını, çalışmamıza katılan hastaların tıpkı orijinal ölçektekine benzer biçimde her bir alt ölçeğin birbiri ile farklarını kavrayabildiğini ortaya koymuştur. Genel olarak bakıldığında literatürde YK ile ilgili validasyon çalışmalarında faktör analizi nadiren kullanılan bir yöntem olarak görülmektedir. Anota ve ark. tarafından yürütülen EPIC'in Fransızca validasyonu çalışmasında faktör analizi uygulanmış ve çalışmamıza benzer bir faktör analizi sonucu ortaya çıkmıştır <sup>176</sup>. EPIC ölçeklerinin psikometrik analizlerinin incelendiği bir başka çalışmada da EPIC-26 ölçeğinin faktör analizi yapılmış ve alt ölçeklerin çoğunda faktör kümelenmesi gözlenmiştir <sup>178</sup>.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu tez çalışmasında prostat kanserli hastalarda YK'ni ölçen EPIC ölçeğinin Türkçe'ye çevirisi yapılmış, geçerlik ve güvenilirlik analizleri yapılarak ölçeğin Türkçe'ye validasyonu sağlanmıştır.
- Oluşturulan Türkçe EPIC ölçeğinin Türk toplumundaki prostat kanseri tanısı alan ve definitif ve/veya postoperatif RT uygulanan hastalarda uygulanabilir olduğu gösterilmiştir.
- Türkçe EPIC ölçeği ile yaşam kalitesi ölçülen hastalarımızın YK puanları hem zamana hem de ortanca puanlara göre literatüre benzer bir patern göstermektedir.
- Çalışmamızdaki hastaların çoğu SBRT tekniği ile tedavi edilen hastalardır. Kullanım sıklığı giderek artan bu modern RT yönteminde hastalarımızın YK sonuçları literatüre katkı sağlamıştır. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile yapılacak prospektif randomize çalışmalara gerek duyulmaktadır.
- Çalışmamızda postoperatif RT uygulanan hastaların çoğu SBRT tekniği ile tedavi edilmiştir. Literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunan bu alanda özellikle YK'ni inceleyen çalışma sayısı çok sınırlıdır. Türkçe EPIC ölçeğinin bu hasta grubunda YK'ni ölçmesi literatüre önemli bir katkı sağlamıştır.

**KAYNAKLAR**

1. Jemal A, Culp MB, Ma J, Islami F, Fedewa SA. Prostate cancer incidence 5 years after US Preventive Services Task Force recommendations against screening. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2020;113:64-71.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021;71:209-49.
3. Prostate Cancer (Version 1.2023). NCCN Guidelines (Accessed September 16, 2022, at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)).
4. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000;56:899-905.
5. Guzelant A, Goksel T, Ozkok S, Tasbakan S, Aysan T, Bottomley A. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer Care* 2004;13:135-44.
6. Van Andel G, Bottomley A, Fosså SD, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *European Journal of Cancer* 2008;44:2418-24.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68:7-30.
8. Stemmermann GN, Nomura AM, Chyou PH, Yatani R. A prospective comparison of prostate cancer at autopsy and as a clinical event: the Hawaii Japanese experience. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1992;1:189-93.
9. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2013;63:11-30.
10. Isaacs JT. Hormonal balance and the risk of prostatic cancer. *Journal of Cellular Biochemistry Supplement* 1992;16h:107-8.

11. Armenian HK, Lilienfeld AM, Diamond EL, Bross ID. Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. A prospective and retrospective study. *Lancet* 1974;2:115-7.
12. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339:887-9.
13. Lookingbill DP, Demers LM, Wang C, Leung A, Rittmaster RS, Santen RJ. Clinical and biochemical parameters of androgen action in normal healthy Caucasian versus Chinese subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991;72:1242-8.
14. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *International Journal of Cancer* 2007;121:1571-8.
15. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *British Journal of Cancer* 1991;63:963-6.
16. Natarajan N, Murphy GP, Mettlin C. Prostate cancer in blacks: an update from the American College of Surgeons' patterns of care studies. *Journal of Surgical Oncology* 1989;40:232-6.
17. Pienta KJ, Demers R, Hoff M, Kau TY, Montie JE, Severson RK. Effect of age and race on the survival of men with prostate cancer in the Metropolitan Detroit tricounty area, 1973 to 1987. *Urology* 1995;45:93-101.
18. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87:652-61.
19. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *Journal of the National Cancer Institute* 1991;83:551-7.
20. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Annals of Internal Medicine* 1993;118:793-803.
21. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 1994;5:276-82.

22. Hsing AW, Comstock GW, Abbey H, Polk BF. Serologic precursors of cancer. Retinol, carotenoids, and tocopherol and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1990;82:941-6.
23. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87:1767-76.
24. Stephens FO. Phytoestrogens and prostate cancer: possible preventive role. *The Medical Journal of Australia* 1997;167:138-40.
25. Sinha R, Park Y, Graubard BI, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *American Journal of Epidemiology* 2009;170:1165-77.
26. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of Urology* 1993;150:797-802.
27. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU International* 2003;91:789-94.
28. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PloS One* 2011;6:e27130.
29. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Reviews in Urology* 2004;6:171-9.
30. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *The Prostate* 1996;29:117-34.
31. Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP, Heilbrun LK, Pontes JE, Crissman JD. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *European Urology* 1996;30:138-44.
32. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *The Urologic Clinics of North America* 2003;30:279-93.
33. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clinical Chemistry* 1991;37:1618-25.



34. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2003;57:915-28.
35. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 1997;79:1370-80.
36. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *The Urologic Clinics of North America* 2001;28:555-65.
37. Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF. PSA for outcome prediction and posttreatment evaluation following radiation for prostate cancer: do we know how to use it? *Seminars in Radiation Oncology* 1998;8:72-80.
38. Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, et al. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution. *Cancer* 2000;88:425-32.
39. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 2005;173:1562-6.
40. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *The Journal of Urology* 1995;154:131-8.
41. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280:969-74.
42. 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. *The American Journal of Surgical Pathology* 2016;40:244-52.

43. Swanson GP, Cupps RE, Utz DC, Ilstrup DM, Zincke H, Myers RP. Definitive therapy for prostate carcinoma: Mayo Clinic results at 15 years after treatment. *The British Journal of Radiology* 1994;67:877-89.
44. Jackson W, Hamstra DA, Johnson S, et al. Gleason pattern 5 is the strongest pathologic predictor of recurrence, metastasis, and prostate cancer-specific death in patients receiving salvage radiation therapy following radical prostatectomy. *Cancer* 2013;119:3287-94.
45. Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, Badiozamani KR, Hoak D, Cavanagh W. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000;46:839-50.
46. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *The Journal of Urology* 2004;172:910-4.
47. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *Jama* 2005;293:2095-101.
48. Pisansky TM, Kahn MJ, Rasp GM, Cha SS, Haddock MG, Bostwick DG. A multiple prognostic index predictive of disease outcome after irradiation for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79:337-44.
49. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1997;37:1043-52.
50. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *The Journal of Urology* 2003;169:517-23.
51. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2017;67:245-53.
52. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *The Journal of Urology* 2002;167:1681-6.

53. Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R. Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *The Journal of Urology* 2007;177:916-20.
54. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP, et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *The Journal of Urology* 1994;152:1506-9.
55. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996;48:428-32.
56. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. part II: recommended approaches and details of specific care options. *The Journal of Urology* 2018;199:990-7.
57. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *American Journal of Roentgenology* 2009;192:1471-80.
58. Johnson LM, Turkbey B, Figg WD, Choyke PL. Multiparametric MRI in prostate cancer management. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2014;11:346-53.
59. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. *Clinical Radiology* 2000;55:99-109.
60. Vargas HA, Akin O, Franiel T, et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011;259:775-84.
61. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology* 2012;22:746-57.
62. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *European Urology* 2016;69:16-40.
63. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:3281-7.

64. Sanz G, Robles JE, Giménez M, et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU International* 1999;84:1028-31.
65. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F or 11C-choline. *Journal of Nuclear Medicine* 2011;52:81-9.
66. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama* 2009;302:1202-9.
67. Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ. Operational characteristics of (11)C-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment. *The Journal of Urology* 2013;189:1308-13.
68. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical Cancer Research* 1997;3:81-5.
69. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics* 2018;8.
70. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive (68)Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and metaanalysis. *European Urology* 2016;70:926-37.
71. Tward JD, Lee CM, Pappas LM, Szabo A, Gaffney DK, Shrieve DC. Survival of men with clinically localized prostate cancer treated with prostatectomy, brachytherapy, or no definitive treatment: impact of age at diagnosis. *Cancer* 2006;107:2392-400.
72. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20:3376-85.
73. Bryant RJ, Oxley J, Young GJ, et al. The ProtecT trial: analysis of the patient cohort, baseline risk stratification and disease progression. *BJU International* 2020;125:506-14.
74. Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *European Urology* 2012;62:382-404.

75. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *European Urology* 2011;59:61-71.
76. Porpiglia F, De Luca S, Bertolo R, et al. Robot-assisted extended pelvic lymph nodes dissection for prostate cancer: personal surgical technique and outcomes. *International Brazilian Journal of Urology* 2015;41:1209-19.
77. Smit WG, Helle PA, van Putten WL, Wijnmaalen AJ, Seldenrath JJ, van der Werf-Messing BH. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1990;18:23-9.
78. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;71:1028-33.
79. Kupelian PA, Ciezki J, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Effect of increasing radiation doses on local and distant failures in patients with localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;71:16-22.
80. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007;68:682-9.
81. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;71:330-7.
82. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncology* 2018;4:e180039.
83. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014;15:464-73.
84. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;72:980-8.

85. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;70:67-74.
86. P Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002;53:1097-105.
87. Beckendorf V, Guerif S, Le Pris e E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;80:1056-63.
88. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 1999;43:1095-101.
89. Incrocci L, Wortel RC, Alemanyehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, openlabel, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:1061-9.
90. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:3860-8.
91. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized trial of hypofractionated, dose-escalated, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus conventionally fractionated IMRT for localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:2943-9.
92. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:1047-60.
93. Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:1884-90.
94. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: executive summary of an ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. *Practical Radiation Oncology* 2018;8:354-60.

95. Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, noninferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021;22:235-45.
96. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2019;20:1531-43.
97. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2022;23:1308-20.
98. Morton GC. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *Journal of Contemporary Brachytherapy* 2014;6:323-30.
99. Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2009;115:1005-10.
100. Desireddi NV, Roehl KA, Loeb S, et al. Improved stage and grade-specific progression-free survival rates after radical prostatectomy in the PSA era. *Urology* 2007;70:950-5.
101. T Thompson IM, Valicenti RK, Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *The Journal of Urology* 2013;190:441-9.
102. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *European Urology* 2014;66:243-50.
103. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-27.
104. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of Urology* 2009;181:956-62.

105. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association prostate guidelines for localized prostate cancer update panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *The Journal of Urology* 2007;177:540-5.
106. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:2225-9.
107. Liauw SL, Pitroda SP, Eggener SE, et al. Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2013;85:378-84.
108. K Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology* 2020;21:1331-40.
109. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;396:1413-21.
110. Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020;21:1341-52.
111. Griffiths K, Eaton CL, Harper ME, Turkes A, Peeling WB. Hormonal treatment of advanced disease: some newer aspects. *Seminars in Oncology* 1994;21:672-87.
112. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;61:1285-90.
113. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. 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;360:103-6.



114. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *The Lancet Oncology* 2011;12:451-9.
115. Eastham JA, Aufferberg GB, Barocas DA, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO guideline, part I: introduction, risk assessment, staging, and risk-based management. *The Journal of Urology* 2022;208:10-8.
116. Andriole GL, Smith DS, Rao G, Goodnough L, Catalona WJ. Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *The Journal of Urology* 1994;152:1858-60.
117. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12:2254-63.
118. Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. the national medicare experience: 1988-1990. *Urology* 1993;42:622-9.
119. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *The Journal of Urology* 1994;152:1831-6.
120. Jønler M, Madsen FA, Rhodes PR, Sall M, Messing EM, Bruskewitz RC. A prospective study of quantification of urinary incontinence and quality of life in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1996;48:433-40.
121. Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM, Carroll PR. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: results of the CaPSURE database. *The Journal of Urology* 1998;159:1988-92.
122. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *European Urology* 2012;62:405-17.
123. Fowler FJ, Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson J, Roman A, Wennberg J. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: results from a Medicare survey. *Urology* 1995;45:1007-13.

124. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *The Journal of Urology* 1993;150:905-7.
125. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *European Urology* 2012;62:418-30.
126. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000;48:635-42.
127. Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Mitra RK, Hanks GE. Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2003;55:71-7.
128. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2013;87:932-8.
129. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;76:S123-9.
130. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008;70:1124-9.
131. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low risk prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:2325-32.
132. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2002;54:1063-8.

133. Roach M, 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2010;76:S130-4.
134. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:585-91.
135. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:92-9.
136. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:2420-5.
137. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *Jama* 2009;302:866-73.
138. Saylor PJ, Keating NL, Smith MR. Prostate cancer survivorship: prevention and treatment of the adverse effects of androgen deprivation therapy. *Journal of General Internal Medicine* 2009;24 Suppl 2:S389-94.
139. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of Life Research* 2019;28:2641-50.
140. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA prostate cancer index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Medical Care* 1998;36:1002-12.
141. Szymanski KM, Wei JT, Dunn RL, Sanda MG. Development and validation of an abbreviated version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors. *Urology* 2010;76:1245-50.
142. Chang P, Szymanski KM, Dunn RL, et al. Expanded Prostate Cancer Index Composite for clinical practice: development and validation of a practical health related quality of life instrument for use in the routine clinical care of patients with prostate cancer. *The Journal of Urology* 2011;186:865-72.

143. Lourenço DB, Amaral BS, Alfer-Junior W, et al. Portuguese version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite for clinical practice (EPIC-CP): psychometric validation and prospective application for early functional outcomes at a single institution. *BMC Urology* 2020;20:163.
144. Vigneault É, Savard J, Savard MH, et al. Validation of the French-Canadian version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) in a French-Canadian population. *Canadian Urological Association Journal* 2017;11:404-10.
145. Marzorati C, Monzani D, Mazzocco K, et al. Validation of the Italian version of the abbreviated Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-26) in men with prostate cancer. *Health and Quality of Life Outcomes* 2019;17:147.
146. Zapatero A, Maldonado Pijoan X, Gómez-Caamaño A, et al. Health-related quality of life in men with localized prostate cancer treated with radiotherapy: validation of an abbreviated version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite for clinical practice in Spain. *Health and Quality of Life Outcomes* 2021;19:223.
147. Umbehr MH, Bachmann LM, Poyet C, et al. The German version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC): translation, validation and minimal important difference estimation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2018;16:36.
148. Sibert NT, Dieng S, Oesterle A, et al. Psychometric validation of the German version of the EPIC-26 questionnaire for patients with localized and locally advanced prostate cancer. *World Journal of Urology* 2021;39:11-25.
149. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993;85:365-76. 3
150. Arraras Urdaniz JI, Villafranca Iturre E, Arias de la Vega F, et al. The EORTC Quality of Life Questionnaire QLQ-C30 (version 3.0). validation study for Spanish prostate cancer patients. *Archivos Espanoles de Urologia* 2008;61:949-54.
151. Ercan İ, İsmet K. Ölçeklerde güvenilirlik ve geçerlik. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30:211-16.

152. Brenner H, Savitz DA. The effects of sensitivity and specificity of case selection on validity, sample size, precision, and power in hospital-based case-control studies. *American Journal of Epidemiology* 1990;132:181-92.
153. Lawshe CH. A quantitative approach to content validity. *Personnel Psychology* 1975;28:563-75.
154. Stratford PW, Riddle DL. Assessing sensitivity to change: choosing the appropriate change coefficient. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005;3:23.
155. Tabachnick BJ, Fidell L (1993). "Using Multivariate Statistics", Northridge, California.
156. Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. *Statistics and strategies for evaluation. Controlled Clinical Trials* 1991;12:142s-58s.
157. Health measurement scales: a practical guide to their development and use (5th edition). *Australian and New Zealand Journal of Public Health* 2016;40:294-5.
158. Einstein DJ, Patil D, Chipman J, et al. Expanded Prostate Cancer Index Composite-26 (EPIC-26) online: validation of an internet-based instrument for assessment of health-related quality of life after treatment for localized prostate cancer. *Urology* 2019;127:53-60.
159. Umbehr MH, Bachmann LM, Poyet C, et al. The German version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC): translation, validation and minimal important difference estimation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2018;16:36.
160. Tan ML, Idris DB, Teo LW, et al. Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing* 2014;1:22-32.
161. El Alami Y, Essangri H, Majbar MA, et al. Psychometric validation of the Moroccan version of the EORTC QLQ-C30 in colorectal cancer patients: cross-sectional study and systematic literature review. *BMC Cancer* 2021;21:99.
162. Davudov MM, Harirchi I, Amiraliyev N, et al. The Azeri version of European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30): translation and validation. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2020;21:267-71.

163. Park J, Shin DW, Yun SJ, et al. Cross-cultural application of the Korean version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for patients with prostate cancer - EORTC QLQPR25. *Oncology* 2013;85:299-305.
164. Arraras JI, Villafranca E, Arias de la Vega F, et al. The EORTC Quality of Life Questionnaire for patients with prostate cancer: EORTC QLQ-PR25. validation study for Spanish patients. *Clinical & Translational Oncology* 2009;11:160-4.
165. Stokes WA, Kavanagh BD, Raben D, Pugh TJ. Implementation of hypofractionated prostate radiation therapy in the United States: A National Cancer Database analysis. *Practical Radiation Oncology* 2017;7:270-8.
166. King CR, Collins S, Fuller D, et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2013;87:939-45.
167. Boyer MJ, Papagikos MA, Kiteley R, Vujaskovic Z, Wu J, Lee WR. Toxicity and quality of life report of a phase II study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for low and intermediate risk prostate cancer. *Radiation Oncology* 2017;12:14.
168. Schröder C, Tang H, Windisch P, et al. Stereotactic radiotherapy after radical prostatectomy in patients with prostate cancer in the adjuvant or salvage setting: a systematic review. *Cancers* 2022;14.
169. Ma TM, Ballas LK, Wilhalme H, et al. quality-of-life outcomes and toxicity profile among patients with localized prostate cancer after radical prostatectomy treated with stereotactic body radiation: The SCIMITAR multicenter phase 2 trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2023;115:142-52.
170. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;16:297-334.
171. Peterson RA. A meta-analysis of Cronbach's coefficient alpha. *Journal of Consumer Research* 1994;21:381-91.

172. Lam WWT, Tse MA, Ng CNL, Chung EKM, Fielding R. Psychometric assessment of the Chinese version of the abbreviated Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC-26) and the clinical practice version (EPIC-CP) in Chinese men with prostate cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2017;53:1085-90.
173. Stone P, Hardy J, Huddart R, A'hern R, Richards M. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *European Journal of Cancer* 2000;36:1134-41.
174. Langston B, Armes J, Levy A, Tidey E, Ream E. The prevalence and severity of fatigue in men with prostate cancer: a systematic review of the literature. *Supportive Care in Cancer* 2013;21:1761-71.
175. Lee TK, Poon DMC, Ng ACF, et al. Cultural adaptation and validation of the Chinese version of the expanded prostate cancer index composite. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2018;14 Suppl 1:10-5.
176. Anota A, Mariet AS, Maingon P, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the French version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite questionnaire for health-related quality of life in prostate cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2016;14:168.
177. Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Reviews in Urology* 2005;7 Suppl 5:S37-43.
178. Axcróna K, Nilsson R, Brennhovd B, Sørebo Ø, Fosså SD, Dahl AA. Psychometric properties of the Expanded Prostate Cancer Index Composite - 26 instrument in a cohort of radical prostatectomy patients: theoretical and practical examinations. *BMC Urology* 2017;17:111.

## EKLER

### Ek.1. NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflaması

#### 1) Çok Düşük Risk

Aşağıdaki özelliklerin hepsini içermelidir:

- cT1c Evresi
- Gleason skoru 3+3
- PSA < 10 ng/mL
- 3'ten az pozitif kor biyopsi veya tüm biyopsilerin %50'den azında pozitif kor biyopsi
- PSA dansitesi < 0.15 ng/mL/g

#### 2) Düşük Risk

Aşağıdaki özelliklerin hepsini içeren, ancak çok düşük risk grubuna uymayanlardır:

- cT1-T2a
- Gleason skoru 3+3
- PSA < 10 ng/mL

#### 3) Olumlu Orta Risk

Aşağıdaki özelliklerin hepsini içermelidir:

- Yüksek ve çok yüksek risk gruplarının özelliklerini içermeyenler
- En fazla bir tane orta risk özelliklerini içerenler:
  - o cT2b-T2c
  - o Gleason skoru 3+3 veya 3+4
  - o PSA 10-20 ng/mL
- Tüm biyopsilerin %50'den azında pozitif kor biyopsi

#### 4) Olumsuz Orta Risk

Aşağıdaki özelliklerin hepsini içermelidir:

- Yüksek ve çok yüksek risk gruplarının özelliklerini içermeyenler
- Birden fazla orta risk özelliklerini içerenler:
  - o cT2b-T2c
  - o Gleason skoru 3+4 veya 4+3
  - o PSA 10-20 ng/mL
- Tüm biyopsilerin %50'den fazlasında pozitif kor biyopsi



### 5) Yüksek Risk

Çok yüksek risk grubunun özelliklerini içermeyip aşağıdaki yüksek risk özelliklerinin en az birini içermelidir:

- cT3a
- Gleason skoru 3+5, 4+4, 5+3, 4+5, 5+4 veya 5+5
- PSA > 20 ng/mL

### 6) Çok Yüksek Risk

Aşağıdaki özelliklerin en az birini içermelidir:

- cT3b-T4
- Primer Gleason paterni 4+5, 5+4 veya 5+5
- 2 veya 3 tane yüksek risk özelliklerini içermesi
- 4'ten fazla pozitif kor biyopsinin Gleason skoru 3+5, 4+4, 5+3, 4+5, 5+4 veya 5+5 olması

## Ek.2. AJCC 8. Baskı Prostat Kanseri Evrelemesi

### Klinik Primer Tümör Evresi (cT)

- TX: Primer tümör değerlendirilemez
- T0: Primer tümör kanıtı yok
- T1: Klinik olarak belirgin olmayan, palpe edilemeyen tümör
  - o T1a: Rezeke edilen dokunun %5 veya daha azında rastlantısal tümör varlığı
  - o T1b: Rezeke edilen dokunun %5'inden fazlasında rastlantısal tümör varlığı
  - o T1c: Bir veya her iki tarafta bulunan, ancak palpe edilemeyen, iğne biyopsi ile tanımlanan tümör varlığı
- T2: Palpe edilebilen ve prostat içinde sınırlı tümör
  - o T2a: Prostatın bir tarafının yarısını veya daha azını tutan tümör varlığı
  - o T2b: Prostatın bir tarafının yarısından fazlasını tutan, ancak her iki tarafını tutmayan tümör varlığı
  - o T2c: Prostatın her iki tarafını tutan tümör varlığı
- T3: Fikse olmayan veya bitişik yapılara invaze olmayan, ekstraprostatik uzanımı olan tümör
  - o T3a: Ekstraprostatik uzanım (tek taraflı veya bilateral) varlığı
  - o T3b: Seminal vezikül(ler)e uzanım varlığı
- T4: Fikse olan veya seminal veziküllerin dışındaki yapılara invaze olan (Örn; eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvar) tümör varlığı

### Patolojik Primer Tümör Evresi (pT)

- T2: Prostata sınırlı tümör varlığı
- T3: Ekstraprostatik uzanımı olan tümör
  - o T3a: Ekstraprostatik uzanım (tek taraflı veya bilateral) veya mesane boynuna mikroskobik invazyon varlığı
  - o T3b: Seminal vezikül(ler)e uzanım varlığı

- T4: Fikse olan veya seminal veziküllerin dışındaki yapılara invaze olan (Örn; eksternal sfinkter, rektum, mesane, levator kasları ve/veya pelvik duvar) tümör varlığı

#### Bölgesel Lenf Nodları Evresi (N)

- NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
- N0: Bölgesel lenf nodlarında metastaz bulgusu yok
- N1: Bölgesel lenf nodunda/nodlarında metastaz varlığı

#### Uzak Metastaz Evresi (M)

- MX: Uzak metastaz değerlendirilemez
- M0: Uzak metastaz bulgusu yok
- M1: Uzak metastaz varlığı
  - o M1a: Bölgesel olmayan lenf nodunda/nodlarında metastaz varlığı
  - o M1b: Kemik(ler) metastazı varlığı
  - o M1c: Diğer bölgelerde metastaz varlığı

### Ek.3. Aydınlatılmış Onam Formu

#### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

**Çalışma Adı:** Prostat Kanseri Hastalarda Genişletilmiş Prostat Kanseri Karma Endeksi Semptom Ölçeğinin Türkiye’de Geçerliliğinin ve Güvenirliğinin Gösterilmesi

Bu anket çalışması prostat kanserli hastalarda hayat kalitesi ile ilgili verileri ölçmek için tasarlanmıştır. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Çalışmaya katılmak sizin radyoterapi sürecinizde bir değişikliğe neden olmayacak, standart tedavi uygulanacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Anket çalışması tedaviden önce, tedaviden sonra, devamında 3. ay, 6./9. ay ve 12. ay olmak üzere beş kez uygulanacaktır. Her bir görüşme yaklaşık 25 dakika sürecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### **(Katılımcının/Hastanın Beyanı)**

Sayın Prof. Dr. H. Fadıl Akyol tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim.*).

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararımı aldım.

#### **Katılımcı**

Hasta Kodu:

İmza:

#### **Görüşme tanığı**

Adı soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

#### **Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel :

İmza :

#### **Ek.4. Yapılacak Çalışmalar İçin Orijinal EPIC Çalışmasının Yürütücüleri Tarafından Verilen İzin Belgesi**

EPIC ölçeğinin web sayfasında (<https://medicine.umich.edu/dept/urology/research/epic>) bu ölçeğin çoğaltılmasının, dağıtılmasının ve kullanımının serbest olduğu, ancak bu ölçek kullanılarak yapılacak yayınlarda sitede belirtilmiş olan referans makaleye atıfta bulunulması gerektiği bildirilmiştir.

***What does EPIC stand for?*** EPIC stands for the Expanded Prostate Cancer Index Composite.

***What is EPIC?*** EPIC is a comprehensive instrument designed to evaluate patient function and bother after prostate cancer treatment.

***Am I allowed to make copies of EPIC?*** Yes, you are free to make copies and distribute EPIC.

***Do I need to pay a fee to use EPIC?*** No, there is no fee required to use EPIC.

***Is EPIC available in any languages or dialects other than US English?*** Yes, please go to [EPIC Translation Repository](#) for non-English versions of EPIC.

***When reporting my findings, what article should I reference?*** For any manuscript published that uses EPIC, you should reference the EPIC validation paper published in the December 2000 issue of *Urology*. The full reference is:

Wei J, Dunn R, Litwin M, Sandler H, and Sanda M. "Development and Validation of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) for Comprehensive Assessment of Health-Related Quality of Life in Men with Prostate Cancer", *Urology*. 56: 899-905, 2000.

## Ek.5. Türkçe EPIC Ölçeği

GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

### GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC) (The Expanded Prostate Cancer Index Composite)

Tarih: \_\_/\_\_/\_\_

Bu anket, prostat kanserli hastalarda hayat kalitesini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Bu değerlendirmenin en doğru şekilde yapılabilmesi için lütfen tüm soruları dürüst ve tam olarak cevaplayınız. Diğer tüm tıbbi kayıtlarınızda olduğu gibi bu ankette vereceğiniz bilgiler ve kimliğiniz ile ilgili veriler kesinlikle gizli tutulacaktır.

RT No:

HÜTF No:

Adı Soyadı:

Doğum Tarihi:

Yaş:  50 yaş altı  50 yaş ve üzeri

Medeni Durum:  Evli  Bekar  Diğer

Eğitim Düzeyi:  Okur yazar değil  İlkokul  Ortaokul  Lise  Üniversite

Yaşadığı Yer:  Kırsal  Kentsel

Ekonomik Düzey:  Kötü  Orta  İyi

Meslek:

Radyoterapi Dozu (Gy):

Radyoterapi Fraksiyon Sayısı:

Sistemik Hastalıklar:

Geçirdiği Ameliyatlar:

## GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

**ÜRİNER FONKSİYONLAR**

Bu bölüm sizin üriner sistem (idrar yapma) ile ilgili alışkanlıklarınız hakkındadır. Lütfen **SADECE SON 4 HAFTANIZI** göz önüne alarak soruları cevaplandırınız.

1. **Son 4 hafta içerisinde kaç kez idrar kaçırması şikayetiniz oldu ? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Seyrek veya asla	1
Yaklaşık haftada bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık günde bir kez	4
Günde birden fazla	5

2. **Son 4 hafta içerisinde kaç kez idrarınızdan kan geldi? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Seyrek veya asla	1
Yaklaşık haftada bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık günde bir kez	4
Günde birden fazla	5

3. **Son 4 hafta içerisinde kaç kez idrar yaparken ağrı veya yanma oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Seyrek veya asla	1
Yaklaşık haftada bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık günde bir kez	4
Günde birden fazla	5

4. **Son 4 hafta içerisinde aşağıdakilerden hangisi sizin idrar kontrolünüzü en iyi şekilde tanımlar? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Tam kontrol	1
Nadiren damlatıyorum	2
Sıklıkla damlatıyorum	3
Hiçbir şekilde idrarımı kontrol edemiyorum	4

5. **Son 4 hafta içerisinde idrar kaçırması için kaç ped kullandınız? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Kullanmadım (gerek olmadı)	0
Günde 1 ped	1
Günde 2 ped	2
Günde 3 ped veya fazla	3

## GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

6. Son 4 hafta içerisinde aşağıdaki her bir şikayet, eğer olduysa, sizin için ne kadar büyük bir problem oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)

0-Problem değil 1-Çok az problem 2-Az problem 3-Orta problem 4-Büyük problem

a. Damlatma veya idrar kaçırma	0	1	2	3	4
b. İdrar yaparken yanma veya ağrı	0	1	2	3	4
c. Kanlı idrar	0	1	2	3	4
d. İdrar akımında zayıflama veya mesaneyi tam boşaltamama	0	1	2	3	4
e. İdrar yapmak için uykudan kalkmak	0	1	2	3	4
f. Gün içerisinde sık idrara çıkma ihtiyacı	0	1	2	3	4

7. Genel olarak son 4 hafta içerisinde idrar fonksiyonlarınız sizin için ne kadar büyük bir problem oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)

Problem değil	1
Çok küçük problem	2
Küçük problem	3
Orta problem	4
Büyük problem	5

#### **BAĞIRSAK FONKSİYONLARI**

Bu bölümdeki sorular bağırsak alışkanlıklarınız ve karın ağrısı ile ilgilidir. Lütfen SADECE SON 4 HAFTANIZI dikkate alarak soruları cevaplayınız.

8. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla acil tuvalete gitme ihtiyacınız oldu? (Acil gayta çıkarma ihtiyacı hissettiniz, ancak tuvalete gittiğinizde gayta çıkmadı.) (sadece bir tanesini işaretleyiniz)

Günde birden fazla	1
Yaklaşık günde bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık haftada bir kez	4
Nadiren veya hiçbir zaman	5

9. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla gaytanızı kontrol edemeyip altınıza kaçırdınız? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)

Günde birden fazla	1
Yaklaşık günde bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık haftada bir kez	4
Nadiren veya hiçbir zaman	5



## GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

**10. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla gaytanız gevşek veya sıvı (şekilsiz, sulu, lapa gibi) kıvamındaydı? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Hiçbir zaman	1
Nadiren	2
Yaklaşık yarı yarıya	3
Genellikle	4
Sürekli	5

**11. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla gaytanızda kan gördünüz? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Hiçbir zaman	1
Nadiren	2
Yaklaşık yarı yarıya	3
Genellikle	4
Sürekli	5

**12. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla bağırsak hareketleriniz ağırlıydı? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Hiçbir zaman	1
Nadiren	2
Yaklaşık yarı yarıya	3
Genellikle	4
Sürekli	5

**13. Son 4 hafta içerisinde tipik olarak birgün içerisinde ne kadar sıklıkla bağırsak hareketleriniz oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

2 veya daha az	1
3-4 kez	2
5 ve üzeri	3

**14. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla karnınızda, kasıklarınızda veya makatınızda kramp tarzında ağrı oldu ? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Günde birden fazla	1
Yaklaşık günde bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık haftada bir kez	4
Nadiren veya hiçbir zaman	5

## GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

15. Son 4 hafta içerisinde aşağıdaki şikayetler eğer oldu ise sizin için ne kadar büyük bir problem oldu? (her madde için sadece bir tanesini işaretleyiniz)

0-Problem değil 1-Çok az problem 2-Az problem 3-Orta problem 4-Büyük problem

a) Sürekli tuvalete gitme ihtiyacı	0	1	2	3	4
b) Bağırsak hareketlerinde artış	0	1	2	3	4
c) Sıvı gayta çıkışı	0	1	2	3	4
d) Gayta kaçırma	0	1	2	3	4
e) Gaytada kan	0	1	2	3	4
f) Karın, kasık veya makat ağrısı	0	1	2	3	4

16. Genel olarak son 4 hafta içerisinde bağırsak alışkanlıklarınız sizin için ne kadar büyük bir problem oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)

Problem değil	1
Çok küçük problem	2
Küçük problem	3
Orta problem	4
Büyük problem	5

**CİNSEL FONKSİYONLAR**

Bu bölüm sizin mevcut cinsel fonksiyonlarınızı ve cinsel tatmin düzeyiniz ile ilgilidir. Bir çok soru oldukça kişisel olmakla beraber, bize sizin her gün karşı karşıya olduğunuz önemli sorunlarınızı anlamamıza yardımcı olacaktır. Unutmayın **BU ANKET BİLGİLERİ TAMAMEN GİZLİDİR**. Lütfen SADECE SON 4 HAFTANIZI düşünerek soruları dürüstçe cevaplayınız.

17. Son 4 haftayı düşünerek aşağıdaki durumları nasıl puanlarsınız? (her madde için sadece bir tanesini işaretleyiniz)

1-Çok kötü 2-Kötü 3-Orta 4-İyi 5-Çok iyi

a. Cinsel istek düzeyi	1	2	3	4	5
b. Ereksiyon (sertleşme) yeterliliği	1	2	3	4	5
c. Orgazm olma yeterliliği	1	2	3	4	5

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

## GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

**18. Son 4 hafta içerisinde genel olarak ereksiyon kalitenizi nasıl puanlarsınız? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Yok	1
Cinsel aktivite için yeterli sertlikte değil	2
Sadece mastürbasyon ve elle tatmin için yeterli sertlikte	3
Cinsel ilişki için yeterli sertlikte	4

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

**19. Son 4 hafta içerisinde ereksiyonlarınızın (sertleşme) sıklığını nasıl tanımlarsınız? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

İstediğim halde hiç ereksiyon olmadı	1
İstediğim zamanların yarısından azında ereksiyon oldu	2
İstediğim zamanların yaklaşık yarısında ereksiyon oldu	3
İstediğim zamanların yarısından fazlasında ereksiyon oldu	4
İstediğim her an ereksiyon oldu	5

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

**20. Son 4 hafta içerisinde sabah veya gece kalktığınızda ereksiyon (sertleşme) var mıydı? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Hiçbir zaman	1
Haftada birden az	2
Yaklaşık haftada bir kez	3
Haftada birden fazla	4
Hergün	5

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

**21. Son 4 hafta içerisinde ne sıklıkla cinsel aktiviteleriniz oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Hiçbir zaman	1
Haftada birden az	2
Yaklaşık haftada bir kez	3
Haftada birden fazla	4
Hergün	5

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

## GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

**22. Son 4 hafta içerisinde ne sıklıkla cinsel ilişkiye girdiniz? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Hiçbir zaman	1
Haftada birden az	2
Yaklaşık haftada bir kez	3
Haftada birden fazla	4
Hergün	5

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

**23. Son 4 hafta içerisinde cinsel fonksiyon yeteneklerinizi nasıl puanlıyorsunuz? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Çok kötü	1
Kötü	2
Orta	3
İyi	4
Çok iyi	5

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

**24. Son 4 hafta içerisinde aşağıdakilerden her biri, eğer ortaya çıktıysa, sizin için ne kadar büyük bir problem oldu? (Her madde için bir tanesini işaretleyiniz)**

0-Problem değil 1-Çok az problem 2-Az problem 3-Orta problem 4-Büyük problem

a. Cinsel arzu düzeyiniz	0	1	2	3	4
b. Ereksiyon (sertleşme) yeteneği	0	1	2	3	4
c. Orgazm yeteneği	0	1	2	3	4

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

**25. Son 4 hafta içerisinde genel olarak cinsel fonksiyonlarınız sizin için ne kadar problem oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Problem değil	1
Çok küçük problem	2
Küçük problem	3
Orta problem	4
Büyük problem	5

CEVAP VERMEK İSTEMİYORUM

## GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

**HORMONAL FONKSİYONLAR**

Bu bölüm sizin hormonal fonksiyonlarınız ile ilgilidir. Lütfen soruları **SADECE SON 4 HAFTANIZI** göz önüne alarak cevaplayınız.

**26. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla sıcak basmaları oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Günde birden fazla	1
Yaklaşık günde bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık haftada bir kez	4
Nadiren veya hiçbir zaman	5

**27. Son 4 hafta içerisinde ne kadar sıklıkla meme hassasiyetiniz oldu? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Günde birden fazla	1
Yaklaşık günde bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık haftada bir kez	4
Nadiren veya hiçbir zaman	5

**28. Son 4 hafta içerisinde kendinizi ne kadar sıklıkla depresyonda hissettiniz ? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Günde birden fazla	1
Yaklaşık günde bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık haftada bir kez	4
Nadiren veya hiçbir zaman	5

**29. Son 4 hafta içerisinde kendinizi ne sıklıkla bitkin hissettiniz ? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Günde birden fazla	1
Yaklaşık günde bir kez	2
Haftada birden fazla	3
Yaklaşık haftada bir kez	4
Nadiren veya hiçbir zaman	5

## GENİŞLETİLMİŞ PROSTAT KANSERİ KARMA ENDEKSİ (EPIC)

**30. Son 4 hafta içerisinde kilonuzda ne kadar değişiklik oldu ? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

5 kilodan fazla aldım	1
5 kilodan az aldım	2
Ağırlığımda değişiklik yok	3
5 kilodan az verdim	4
5 kilodan fazla verdim	5

**31. Son 4 hafta içerisinde aşağıdakilerden her biri, eğer olduysa, sizin için ne kadar büyük bir problem oldu? (Her madde için bir tanesini işaretleyiniz)**

0-Problem değil 1-Çok az problem 2-Az problem 3-Orta problem 4-Büyük problem

a. Sıcak basmaları	0	1	2	3	4
b. Memelerde hassasiyet ve/veya büyüme	0	1	2	3	4
c. Vücut kıllarında dökülme	0	1	2	3	4
d. Depresyon hissi	0	1	2	3	4
e. Bitkinlik hissi	0	1	2	3	4
f. Vücut ağırlığında değişim	0	1	2	3	4

## TEDAVİ İLE İLGİLİ GENEL TATMİN DÜZEYİ

**32. Genel olarak prostat kanseriniz için aldığınız tedaviden memnuniyetiniz nasıl? (sadece bir tanesini işaretleyiniz)**

Hiç memnun olmadım	1
Memnun olmadım	2
Kararsızım	3
Memnun oldum	4
Çok memnun oldum	5

**Çok teşekkür ederiz!**

### Ek.6. Türkçe EPIC Ölçeğinin Açıklayıcı Faktör Analizleri Sonuçları

Soru Numarası	Komponent				
	1	2	3	4	5
1	0,313	-0,022	<b>0,783</b>	-0,312	0,129
2	0,055	0,062	<b>0,132</b>	0,055	-0,113
3	0,053	0,229	<b>0,182</b>	0,503	-0,342
4	0,298	-0,021	<b>0,803</b>	-0,328	0,163
5	0,324	0,018	<b>0,716</b>	-0,217	0,154
6a	0,352	-0,041	0,785	<b>-0,247</b>	0,161
6b	0,137	0,141	0,235	<b>0,576</b>	-0,265
6c	0,014	-0,036	0,062	<b>-0,051</b>	-0,061
6d	0,241	0,026	0,304	<b>0,531</b>	0,191
6e	0,258	-0,079	0,131	<b>0,680</b>	0,009
6f	0,245	0,044	0,305	<b>0,668</b>	0,003
7	0,345	0,043	0,591	<b>0,451</b>	0,094
8	0,189	<b>0,506</b>	0,043	-0,100	-0,265
9	0,032	<b>0,046</b>	-0,103	-0,114	-0,283
10	0,156	<b>0,636</b>	0,027	-0,048	0,053
11	0,083	<b>0,661</b>	-0,191	-0,012	0,078
12	0,236	<b>0,589</b>	-0,116	-0,023	-0,122
13	0,084	<b>0,520</b>	0,111	0,161	0,046
14	0,017	<b>0,512</b>	0,004	0,022	-0,136
15a	0,304	<b>0,659</b>	0,118	-0,060	-0,220
15b	0,285	<b>0,659</b>	0,030	-0,063	-0,059
15c	0,212	<b>0,653</b>	0,031	-0,114	-0,046
15d	0,099	<b>0,241</b>	-0,027	-0,147	-0,218
15e	0,092	<b>0,275</b>	-0,245	-0,030	0,062
15f	0,263	<b>0,728</b>	0,002	-0,083	-0,293
16	0,237	<b>0,803</b>	-0,011	-0,002	-0,240
17a	<b>0,753</b>	-0,184	-0,255	-0,026	-0,086
17b	<b>0,851</b>	-0,223	-0,081	-0,071	-0,074
17c	<b>0,824</b>	-0,189	-0,177	-0,059	-0,087
18	<b>0,862</b>	-0,191	-0,001	-0,084	-0,050
19	<b>0,869</b>	-0,199	-0,088	-0,044	-0,104
20	<b>0,759</b>	-0,151	-0,094	-0,031	-0,054
21	<b>0,824</b>	-0,176	-0,166	0,054	-0,165
22	<b>0,835</b>	-0,185	-0,076	0,051	-0,156
23	<b>0,904</b>	-0,170	-0,095	0,014	-0,071
24a	<b>0,714</b>	-0,145	-0,186	-0,051	-0,049
24b	<b>0,842</b>	-0,140	-0,009	-0,077	0,053

<b>24c</b>	<b>0,848</b>	-0,158	-0,123	-0,049	0,056
<b>25</b>	<b>0,828</b>	-0,173	-0,042	0,006	0,052
<b>26</b>	0,252	0,192	-0,245	0,172	<b>0,647</b>
<b>27</b>	0,072	0,061	0,028	0,100	<b>0,453</b>
<b>28</b>	0,163	0,207	-0,001	-0,339	<b>0,271</b>
<b>29</b>	0,316	0,373	-0,201	0,128	<b>0,240</b>
<b>30</b>	0,022	0,182	-0,085	-0,289	<b>0,093</b>
<b>31a</b>	0,204	0,287	-0,316	0,214	<b>0,655</b>
<b>31b</b>	-0,013	0,023	-0,004	0,109	<b>0,501</b>
<b>31c</b>	0,257	0,238	-0,183	0,114	<b>0,281</b>
<b>31d</b>	0,224	0,210	-0,029	-0,287	<b>0,306</b>
<b>31e</b>	0,310	0,415	-0,225	0,058	<b>0,352</b>
<b>31f</b>	0,057	0,289	0,133	-0,165	<b>0,158</b>



