



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA
ENZALUTAMİD VEYA ABİRATERON ASETAT TEDAVİSİ
SIRASINDA EŞ ZAMANLI ANTİHİPERTANSİF, PPI, STATİN VE
OPİOİD KULLANIMININ KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Merve ALTUNYILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr.Aydın AYTEKİN**

**GAZİANTEP
KASIM- 2025**



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA
ENZALUTAMİD VEYA ABİRATERON ASETAT TEDAVİSİ
SIRASINDA EŞ ZAMANLI ANTİHİPERTANSİF, PPI, STATİN VE
OPİOİD KULLANIMININ KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve ALTUNYILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr.Aydın AYTEKİN

**GAZİANTEP
KASIM- 2025**

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**METASTATİK PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA ENZALUTAMİD VEYA
ABİRATERON ASETAT TEDAVİSİ SIRASINDA EŞ ZAMANLI
ANTİHİPERTANSİF, PPI, STATİN VE OPİOİD KULLANIMININ KLİNİK
SONUÇLARA ETKİSİ**

Dr. Merve ALTUNYILDIZ

18/11/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık ” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mustafa ARAZ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Aydın AYTEKİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ
2. Doç. Dr. Aydın AYTEKİN
3. Prof. Dr. Zeynel Abidin ÖZTÜRK

YEDEK JÜRİ:

4. Prof. Dr. Vahap OKAN
5. Doç. Dr. Fatih Mehmet ERDUR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi, deneyimi ve desteğiyle her zaman yanımda olan; tez sürecim boyunca sabrını, ilgisini ve rehberliğini benden esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Aydın AYTEKİN'e,

Eğitimim süresince desteğini esirgemeyen ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa ARAZ',

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmeme büyük katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarıma,

Asistanlık eğitimim süresince beraber yol aldığım eş kıdem ve asistan arkadaşlarıma, Her zaman desteklerini hissettiren, uzmanlık yolculuğumun her aşamasında moral ve motivasyonlarıyla yanımda olan arkadaşlarım Dr. Gökem FAKILI ve Dr. Gizem GÜLER'e,

Hayatım boyunca her koşulda yanımda olan, sevgileri ve fedakârlıklarıyla bugün “ben” olmamda en büyük role sahip canım annem ve babama,

Her zaman koşulsuz desteğini hissettiren, en zor zamanlarımda yanımda olan biricik kardeşim Dt. Sefa ALTUNYILDIZ'a,

Dostluklarıyla güç veren, varlıklarıyla hayatımı güzelleştiren canım dostlarım Gül Fidan ÇEKİRGE'ye ve Melike DİLMEN TEKİN'e

TEŞEKKÜRLERİMLE...

Kasım -2025

Dr. Merve ALTUNYILDIZ

ÖZET

ALTUNYILDIZ M, METASTATİK PROSTAT KANSERİ HASTALARINDA ENZALUTAMİD VEYA ABİRATERON ASETAT TEDAVİSİ SIRASINDA EŞ ZAMANLI ANTİHİPERTANSİF, PPI, STATİN VE OPIOİD KULLANIMININ KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Gaziantep, 2025.

Amaç: Bu çalışmada metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda enzalutamid veya abirateron asetat tedavisi süresince kullanılan antihipertansifler, statinler, PPI'lar ve opioidlerin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek ve olası ilaç-ilaç etkileşiminin sağkalıma etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde Metastatik Prostat Kanseri tanılı Enzalutamid veya Abirateron asetat tedavisi alan hastalar dahil edildi. Arşiv taraması yapılarak hastaların yaşı, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar, tanı tarihi, tanı anında evreleme, tanı anında PSA, GLEASON skoru, metastaz tarihi, metastaz bölgesi, metastaz anında PSA ve total testosteron seviyesi, ECOG performans skoru, progresyon tarihi, progresyon bölgesi, progresyon anında PSA ve total testosteron seviyesi, tedavi yöntemi (Kemoterapi, Radyoterapi, Cerrahi), tedavi verilme tarihi, tedavi sonrası ilk PSA, eşlik eden genetik mutasyonlar (Breast cancer geni (BRCA), Mikrosatelit instabilitesi (MSI) vb.), Antihipertansif, Proton Pompa İnhibitörleri (PPIs), Statin ve Opioid kullanım öyküsü veri olarak kaydedildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. P değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya metastatik prostat kanseri tanısı almış toplam 184 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 105'i enzalutamid, 79'u ise abirateron asetat tedavisi almaktaydı. Ortalama medyan tanı yaşı 68 yıl saptanmıştır. Tüm kohortta ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi $16,4 \pm 14,9$ ay, genel sağkalım (OS) süresi ise $21,3 \pm 16,7$ ay saptanmıştır.

Eş zamanlı ilaç kullanımları değerlendirildiğinde; antihipertansif, proton pompa inhibitörü (PPI) ve statin kullanan hastalarda, bu ilaçları kullanmayanlara kıyasla PFS ve OS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Buna karşılık, opioid kullanan hastalarda her iki tedavi grubunda da sağkalım sürelerinin anlamlı düzeyde daha kısa olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Metastatik prostat kanseri tedavisinde enzalutamid ve abirateron asetat ile eş zamanlı opioid kullanımının hem progresyonsuz hem de genel sağkalımı anlamlı şekilde kısalttığını, antihipertansif, statin ve PPI kullanımı sağkalım sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Enzalutamid, Abirateron asetat, İlaç etkileşimi

ABSTRACT

ALTUNYILDIZ M, THE EFFECT OF CONCURRENT USE OF ANTIHYPERTENSIVE, PROTON PUMP INHIBITOR, STATIN, AND OPIOID MEDICATIONS ON CLINICAL OUTCOMES DURING ENZALUTAMIDE OR ABIRATERONE ACETATE THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC PROSTATE CANCER, Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialty Thesis, Gaziantep, 2025.

Objective: This study aimed to evaluate the impact of concomitant use of antihypertensive agents, statins, proton pump inhibitors (PPIs), and opioids on clinical outcomes in patients with metastatic prostate cancer undergoing treatment with enzalutamide or abiraterone acetate, and to investigate the potential influence of drug–drug interactions on survival outcomes.

Materials and Methods: Patients diagnosed with metastatic prostate cancer and receiving enzalutamide or abiraterone acetate at Gaziantep University Şahinbey Research and Training Hospital, Department of Medical Oncology, were retrospectively analyzed. Patient data including age, family history, comorbidities, date of diagnosis, disease stage, baseline prostate-specific antigen (PSA) level, Gleason score, sites of metastasis, ECOG performance status, progression history, type and duration of treatment (chemotherapy, radiotherapy, or surgery), genetic alterations (BRCA, MSI, etc.), and concomitant use of antihypertensive drugs, PPIs, statins, and opioids were recorded. Statistical analyses were performed using SPSS version 22.0, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 184 patients were included in the study, of whom 105 received enzalutamide and 79 received abiraterone acetate. The median age at diagnosis was 68 years. The mean progression-free survival (PFS) was 16.4 ± 14.9 months, and the mean overall survival (OS) was 21.3 ± 16.7 months. The concurrent use of antihypertensives, PPIs, and statins showed no significant difference in PFS or OS compared to non-users ($p > 0.05$). However, patients receiving opioids demonstrated significantly shorter survival durations in both treatment groups.

Conclusion: In patients with metastatic prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone acetate, concurrent opioid use was associated with significantly reduced progression-free and overall survival. In contrast, the use of antihypertensives, statins, and proton pump inhibitors did not significantly affect survival outcomes.

Keywords: Enzalutamide, Abiraterone acetate, Drug interaction,

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Prostat Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Patogenezi	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Patolojisi.....	4
2.1.5. Klinik Bulgular	6
2.1.6. Taraması.....	6
2.1.7. Tanı Yöntemleri	7
2.1.8. Evrelemesi ve Risk Sınıflaması	8
2.1.9. Metastatik Prostat Kanseri	10
2.1.10. TEDAVİ.....	12
2.2. Androjen Reseptör Sinyal İnhibitörleri.....	16
2.2.1. Abirateron asetat	16
2.2.2. Enzalutamid	18
2.2.3. Apalutamid.....	19
2.2.4. Darolutamid	19
2.3. Antihipertansif ilaçlar.....	19
2.4. Proton Pompa İnhibitörleri.....	20
2.5. Statinler	21

2.6. Opioidler	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışmanın Dizaynı ve Etik Kurul Onayı	23
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	23
3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	23
3.4. Değerlendirmede Kullanılan Parametreler ve Yöntem	23
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR	67
EKLER	
Ek-1. İntihal Raporu	
Ek-2. Etik Kurul Onay Sayfası	
Ek-3. Öz Geçmiş	
Ek-4. Tez Danışmanı Tez Kontrol Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

177Lu-PSMA:Lutesyum 177- Prostat Spesifik Membran Antijen

ACEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

ADT: Androjen baskılayıcı tedaviye

AJCC: Amerikan Kanser Komitesi (AJCC)

AR: androjen reseptör

ARB: Anjiyotensin II reseptör blokerleri

ARSI: Adrojen reseptör sinyal inhibitörleri

AUA: Amerikan Üroloji Derneği

BPH: Benign prostat hiperplazisi

BRCA1: Breast cancer geni 1

BRCA2: Breast cancer geni 2

C_max: Plazma doruk konsantrasyonu

CHEK2: Kontrol noktası kinaz 2

CUA: Kanada Üroloji Derneği

CYP17A: 17 α -hidroksilaz ve C17, 20-liyaz

CYP2C19: Sitokrom P450 2C19

CYP2C8: Sitokrom P450 2C8

CYP2C9: Sitokrom P450 2C9

CYP2D6: Sitokrom P450 2D6

CYP3A4: Sitokrom P450 3A4

CYP450: Sitokrom P450

DHT: Dihidrotestosteron

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

DRM: Dijital rektal muayene

EAU: Avrupa Üroloji Derneği

EBRT: Dış ışın radyoterapisi

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

FDA: Amerika birleşik devletleri gıda ve ilaç dairesi

H⁺/K⁺-ATPaz:Hidrojen potasyum ATPaz

HMG-CoA 3-: Hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL-6: İnterlökin -6

ISUP: Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

mCRPC: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri

mCSPC: Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

MSI-H/ Dmmr: Mikrosatellit instabilite yüksekliği

NCCN: Ulusal kapsamlı kanser ağı

PARP: Poli-ADP riboz polimeraz

P-gp: P-glikoprotein

PI-RADS: Prostate Imaging Reporting and Data System

PPI: Proton pompa inhibitörü

PSA: Prostat spesifik antijen

PSAD: PSA yoğunluğu

PSMA PET/CT: Prostat Spesifik Membran Antijen-Pozitron Emisyon Tomografi/
Bilgisayarlı Tomografi

PTEN: Fosfataz ve tensin homologue

pTNM: Patolojik Tümör–Lenf Nodu–Metastaz sınıflaması

RECIST: solid tümörlerde cevap değerlendirme kriterleri

RT: Radyoterapi

TMPRSS2-ERG: Transmembran proteazın promotörü olan serin 2-Ets ile ilişkili gen

TNF- α : Tümör nekroz faktör –alfa

TNM: Tümör–Lenf Nodu–Metastaz sınıflaması

TP53: Tümör protein 53

TRUS: Transrektal ultrasonografi

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR

Tablo 2.1. Yeni sistem aşağıdaki şekilde özetlenebilir	5
Tablo 2.2. Prostat Kanserinde mpMRI'ya Göre PIRADS Sınıflaması ve Klinik Olarak Anlamlı Prostat Kanseri Riski.....	8
Tablo 2.3. AJCC Prostat Kanseri TNM Evrelemesi.....	9
Tablo 2.4. NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflandırması	10
Tablo 4.1. Tanı yaşı ve Tanı PSA.....	25
Tablo 4.2. Tanı Anı Gleason Grade.....	25
Tablo 4.3. Tanı Anında Metastaz	26
Tablo 4.4. Metastaz Yerleri	27
Tablo 4.5. Metastaz Anında Kastrasyon Durumu	28
Tablo 4.6. Ek Hastalık	28
Tablo 4.7. Son Durum	29
Tablo 4.8. Abirateron/Enzalutamid Kullanımı.....	30
Tablo 4.9. Metastaz Anında Kastrasyon Durumu ve Abirateron/Enzalutamid Kullanımı Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları	30
Tablo 4.10. Abirateron asetat veya enzalutamid kullanan prostat kanseri hastalarında PFS /OS.....	31
Tablo 4.11. Abirateron/Enzalutamid Kullanımı ile PFS Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları	31
Tablo 4.12. Abirateron/Enzalutamid Kullanımı ile OS Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları.....	32
Tablo 4.13. Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Antihipertansif Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları.....	33
Tablo 4.14. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Antihipertansif Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları.....	34
Tablo 4.15. Enzalutamid ile Eş Zamanlı Antihipertansif Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları.....	35
Tablo 4.16. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Enzalutamid ile Eş Zamanlı Antihipertansif Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları.....	36
Tablo 4.17. Abirateron asetat ile Eş Zamanlı PPI Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları.....	37

Tablo 4.18. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Abirateron asetat ile Eş Zamanlı PPI Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları	38
Tablo 4.19. Enzalutamid ile Eş Zamanlı PPI Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları	39
Tablo 4.20. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Enzalutamid ile Eş Zamanlı PPI Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları	40
Tablo 4.21. Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Statin Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları	41
Tablo 4.22. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Statin Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları.....	42
Tablo 4.23. Enzalutamid ile Eş Zamanlı Statin Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları	43
Tablo 4.24. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Enzalutamid ile Eş Zamanlı Statin Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları	44
Tablo 4.25. Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Opioid Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları.....	45
Tablo 4.26. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Opioid Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları.....	46
Tablo 4.27. Enzalutamid ile Eş Zamanlı Opioid Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları	47
Tablo 4.28. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Enzalutamid ile Eş Zamanlı Opioid Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları	48

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prostat kanseri, erkek popülasyonunda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya genelinde prostat kanseri, erkeklerde en sık teşhis edilen ikinci kanser türü ve erkeklerde kanser kaynaklı ölümlerin beşinci önde gelen nedenidir (1).

Prostat kanserinin etiyolojisi multifaktöriyel olup, yaş, genetik yatkınlık, etnik köken, hormonal durum ve yaşam tarzı faktörleri en önemli belirleyicilerdir (2,3).

Hastaların yaklaşık % 10–20'sinde tanı anında metastatik hastalık saptanmakta, ayrıca lokal ileri veya yüksek riskli hastalık grubunda tedaviye rağmen metastatik progresyon gelişebilmektedir (4).

Metastatik prostat kanserinde androjen reseptör (AR) sinyalinin baskılanması, tedavi stratejisinin temelini oluşturmaktadır. Bu bağlamda enzalutamid ve abirateron asetat, androjen reseptör aksının farklı düzeylerde inhibisyonunu sağlayarak sağkalım avantajı göstermiş iki önemli ajan olarak ön plana çıkmıştır (5,6). Ancak bu tedavilerin etkinliği, hasta komorbiditeleri, ilaç etkileşimleri ve eş zamanlı kullanılan destekleyici ajanlar gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir.

Prostat kanseri genellikle ileri yaş grubunda görüldüğünden, hastaların önemli bir kısmında hipertansiyon, hiperlipidemi, gastroözofageal reflü ve kronik ağrı gibi komorbid durumlar bulunur. Bu durum, antihipertansif, statin, proton pompa inhibitörü (PPI) ve opioid gibi ilaçların uzun süreli eş zamanlı kullanımını gerektirmektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu ilaç gruplarının antikanser tedavilerin farmakokinetiği ve farmakodinamiği üzerinde anlamlı etkileri olabileceğini göstermektedir. Örneğin statinlerin androjen sentez yollarını baskılayarak abirateron tedavisinin etkinliğini artırabileceği öne sürülmektedir (7). Diğer yandan, PPI'ların ilaç emilimini değiştirebileceği, opioidlerin ise yaşam kalitesi ve performans durumu üzerinde dolaylı etkiler gösterebileceği belirtilmektedir.

Bununla birlikte, metastatik prostat kanserinde enzalutamid veya abirateron asetat tedavisi sırasında bu ilaç gruplarının birlikte kullanımının klinik sonuçlara (progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım, yan etki profili vb.) etkisini değerlendiren

alışmalar sınırlıdır. Bu durum, klinik uygulamada hasta yönetimini güçleştirmekte ve tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesi ihtiyacını artırmaktadır (8).

Bu tez çalışmasının amacı, kliniğimizde metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda enzalutamid veya abirateron asetat tedavisi süresince kullanılan antihipertansifler, statinler, PPI'lar ve opioidlerin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek ve olası ilaç-ilaç etkileşimi temelli yanıt farklılıklarını ortaya koymaktır. Bu kapsamda elde edilecek verilerin, klinik uygulamalarda tedavi optimizasyonuna ve bireyselleştirilmiş hasta yönetimi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlaması hedeflenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir ve dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) verilerine göre, prostat kanseri erkeklerde tanı konulan tüm kanserlerin yaklaşık % 14'ünü oluşturmaktadır (2). 2020 yılı itibariyle dünya genelinde yaklaşık 1,4–1,6 milyon yeni vaka teşhis edilmiş ve yaklaşık 375.000 ölüm prostat kanserine bağlı olarak gerçekleşmiştir (3).

Prostat kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte belirgin biçimde artmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğu 65 yaş üzeri erkeklerde görülmektedir ve hastalığın medyan tanı yaşı 66'dır (2). Yaşlanmayla birlikte prostatta biriken genetik mutasyonlar, hormonal değişiklikler ve kronik inflamasyon gibi faktörler tümör gelişimini kolaylaştırmaktadır.

Epidemiyolojik veriler, coğrafi farklılıkların da dikkat çekici olduğunu göstermektedir. En yüksek insidans oranları Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da; en düşük oranlar ise Güneydoğu Asya ve Orta Doğu ülkelerinde bildirilmiştir (9). Bu farklılıklar, kısmen tarama yöntemlerinin (özellikle PSA testinin) yaygınlığı, yaşam tarzı ve diyet alışkanlıklarındaki değişikliklerle açıklanmaktadır.

2.1.2. Patogenezi

Prostat kanseri, genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen kompleks bir malignitedir. Hastalığın gelişimi çok basamaklı olup, androjen sinyalleme, genetik mutasyonlar ve inflamatuvar süreçler temel rol oynamaktadır.

Prostatın normal büyüme ve farklılaşması androjenler tarafından düzenlenir. Prostat kanseri hücreleri, androjen reseptörüne (AR) bağımlı büyüme göstermektedir. Testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) gibi androjenler, AR'ye bağlanarak hücre proliferasyonunu uyarır. Kanseri ilerledikçe, tümör hücreleri androjen baskısına rağmen AR sinyalini sürdürme yeteneği kazanır. Bu durum kastrasyon dirençli prostat kanseri gelişiminde temel mekanizmadır (10).

Prostat kanserinde sık gözlenen genetik değişiklikler arasında PTEN kaybı, TP53 mutasyonları, TMPRSS2-ERG füzyonu ve BRCA2 gen mutasyonları yer

almaktadır. TMPRSS2-ERG füzyonu, prostat kanserlerinin yaklaşık % 40–50'sinde saptanmakta olup, tümör hücre proliferasyonunu ve invazyonunu artırmaktadır (11).

Kronik inflamasyon, prostat epitelinde DNA hasarını artırarak tümör oluşumunu kolaylaştırır. İnflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-6, TNF- α) artışı, hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi teşvik eder (12).

2.1.3. Risk Faktörleri

Prostat kanserinin etiyolojisi multifaktöriyel olup, yaş, genetik yatkınlık, etnik köken, hormonal durum ve yaşam tarzı faktörleri en önemli belirleyicilerdir (2, 3). Prostat kanseri insidansı yaşla birlikte belirgin şekilde artmaktadır. Vakaların % 60'ından fazlası 65 yaş üzeri erkeklerde görülmektedir. Artan yaşla birlikte DNA onarım mekanizmalarının zayıflaması ve hormonal değişiklikler tümör riskini artırır (3). Birinci derece akrabasında prostat kanseri olan erkeklerde risk 2–3 kat artmaktadır. BRCA1/2 ve CHEK2 mutasyonları kalıtsal prostat kanseri riskini artıran genetik faktörlerdir (13, 14).

Afrika kökenli Amerikalılarda prostat kanseri riski beyaz erkeklere göre yaklaşık iki kat fazladır ve mortalite oranları daha yüksektir. Asya toplumlarında ise düşük insidans bildirilmiştir; bu durumun hem genetik farklılıklar hem de beslenme alışkanlıklarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (15).

Yüksek serum testosteron ve DHT düzeyleri, prostat epitel hücre proliferasyonunu uyararak tümör gelişimini kolaylaştırabilir. Ayrıca obeziteye bağlı hiperinsülinemi ve artmış IGF-1 (insülin benzeri büyüme faktörü) düzeyleri, prostat kanseri riskini artıran endokrin mekanizmalardır (16). Hayvansal yağdan zengin diyet, obezite, sigara ve düşük fiziksel aktivite prostat kanseri riskini artırmaktadır. Buna karşın sebze, meyve, likopen, D vitamini ve omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenme koruyucu etki göstermektedir (17). Ayrıca çevresel toksinlere ve pestisitlere uzun süreli maruziyet de risk faktörleri arasında sayılmaktadır (18).

2.1.4. Patolojisi

Prostat kanseri, büyük oranda adenokarsinom tipinde olup, prostatın periferik zonunda gelişir. Histolojik olarak, malign hücreler normal prostat bez yapısının düzenini kaybeder, bazal hücre tabakası ortadan kalkar ve glandüler yapılar düzensiz bir şekilde proliferasyon gösterir. Tümör hücreleri genellikle belirgin nükleoller

içerir, sitoplazmaları eozinofiliktir ve bazen kribriform veya füzyonel glandüler paternler gözlenir (19).

Prostat adenokarsinomları çoğunlukla çok odaklıdır ve aynı prostatta farklı derecelerde tümör odakları bir arada bulunabilir. Histolojik varyantlar arasında duktal adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom ve intraduktal karsinom gibi alt tipler yer alır; bu varyantların prognozu klasik asiner adenokarsinoma göre genellikle daha kötüdür (20). İleri evrelerde tümör, prostat kapsülünü aşarak seminal veziküllere, mesane boynuna ve periprostetik dokulara invaze olabilir.

2.1.4.1. Gleason Evreleme (Derecelendirme) Sistemi

Prostat kanserinde prognostik değeri en yüksek parametrelerden biri tümörün histolojik derecesidir. Bu amaçla Donald F. Gleason tarafından 1966 yılında geliştirilen Gleason derecelendirme sistemi, günümüzde hâlâ evrensel olarak kullanılmaktadır. Gleason sistemi, prostat bezindeki glandüler yapının morfolojik paternine dayanarak tümör hücrelerinin farklılaşma derecesini değerlendirir (21).

Başlangıçta 1'den 5'e kadar olan beş patern tanımlanmış ve en sık görülen iki paternin toplamı Gleason skoru olarak rapor edilmiştir. Örneğin; 3+4=7 skoru, primer patern 3 ve sekonder patern 4 olan bir tümörü ifade eder. Bu skor, tümörün agresifliği ve hastanın prognozu açısından temel belirleyici olarak kabul edilir (21).

2014 ISUP toplantısında yapılan en önemli değişiklik, Gleason skorlarının beş ayrı prognostik grup (Grade Group) altında toplanmasıdır. Bu sınıflama, 2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da kabul edilerek klinik kullanımda standart hale gelmiştir (22).

Tablo 2.1. Yeni sistem aşağıdaki şekilde özetlenebilir (22)

ISUP Grade Group	Gleason Skoru Tanım / Histolojik Özellik	Prognostik Değerlendirme
Grade Group 1	≤ 6 (3+3)	Sadece iyi diferansiye, tek tip glandüler yapı En iyi prognoz
Grade Group 2	3+4=7	Baskın iyi diferansiye, az miktarda patern 4 Orta risk
Grade Group 3	4+3=7	Baskın patern 4, az miktarda patern 3 Orta-yüksek risk
Grade Group 4	8 (4+4, 3+5, 5+3)	Homojen patern 4 veya az miktarda patern 5 Yüksek risk
Grade Group 5	9–10 (4+5, 5+4, 5+5)	Yoğun patern 5, solid yapılar ve nekroz alanları En kötü prognoz

Ayrıca, yapılan çok merkezli validasyon çalışmaları, Grade Group sisteminin, biyokimyasal rekürrens, metastaz ve kanser spesifik mortaliteyi öngörmede klasik Gleason skorlamasına göre daha üstün olduğunu göstermiştir (23).

Gleason derecelendirme sistemi ve ISUP Grade Group sınıflaması, prostat kanserinin biyolojik davranışını tahmin etmede halen en güvenilir araçtır (24).

2.1.5. Klinik Bulgular

Prostat kanserinin erken evreleri genellikle asemptomatiktir ve çoğu vaka rutin PSA (prostat spesifik antijen) taraması veya rektal muayene sırasında tesadüfen saptanır (3). Hastalık genellikle prostatın periferik zonunda başlar ve uzun süre sınırlı kalabilir. Bu nedenle, idrar yapma güçlüğü, dizüri, noktüri veya zayıf idrar akımı gibi semptomlar benign prostat hiperplazisi (BPH) ile karışabilir (19). Bu dönemde PSA yüksekliği genellikle ilk bulgu olarak ortaya çıkar ve ileri evrelere geçmeden önce tanı konulması, sağkalım açısından büyük önem taşır (25).

Metastatik prostat kanseri, tedaviye rağmen tümörün ilerlemeye devam ettiği son klinik evredir. Bu evre genellikle kemik metastazı, lenf nodu tutulumu ve daha nadiren visseral organ metastazları (karaciğer, akciğer) ile karakterizedir. Klinik olarak en sık görülen bulgu kemik ağrısı olup, hastaların % 60–80’inde saptanır (26). Metastatik prostat kanseri hastalarında, metastatik yük arttıkça yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık, anemi ve hiperkalsemi gibi sistemik belirtiler ortaya çıkar (27).

2.1.6. Taraması

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir. Hastalığın sinsi seyri ve erken dönemde belirti vermemesi nedeniyle tarama programları, mortaliteyi azaltmada kritik öneme sahiptir. Ancak, aşırı tanı (overdiagnosis) ve gereksiz tedavi (overtreatment) riskleri nedeniyle, tarama stratejilerinin dikkatli biçimde yapılandırılması gerekmektedir.

Klasik olarak prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ve dijital rektal muayene (DRM), tarama süreçlerinin temel bileşenleridir. Ancak PSA, benign prostat hiperplazisi veya prostatit gibi durumlarda da artabildiğinden özgüllüğü sınırlıdır. Günümüzde, risk temelli ve kişiselleştirilmiş tarama algoritmaları geliştirilmektedir. Bu algoritmalar, PSA’nın yaş, aile öyküsü, etnik köken ve genetik risk faktörleri ile birlikte değerlendirilmesini önermektedir (28).

EAU (2024) ve NCCN (2023) kılavuzlarına göre prostat kanseri taramasında aşağıdaki yaklaşımlar önerilmektedir (29, 30):

1. Taramaya başlama yaşı: Ortalama riskli erkeklerde 50 yaş, yüksek riskli gruplarda (BRCA1/2 taşıyıcıları, aile öyküsü pozitif, Afrika kökenli) 45 yaş.
2. Tarama aralığı: PSA düzeyi düşük olan bireylerde 2–4 yılda bir; yüksek PSA’lılarda yıllık kontrol.
3. İleri değerlendirme: PSA >3 ng/mL veya artış hızı $>0,75$ ng/mL/yıl olanlarda MRI ile risk belirleme.
4. Risk tabanlı biyopsi: Sadece PI-RADS ≥ 3 lezyonlarda biyopsi yapılması.

Günümüzde prostat kanseri taraması, klasik PSA testinden çok daha kapsamlı bir sürece evrilmiştir. PSA+MRI+risk hesaplayıcılar kombinasyonu, hem tanı doğruluğunu artırmakta hem de gereksiz biyopsileri azaltmaktadır (31)

2.1.7. Tanı Yöntemleri

Hastalığın tanısında temel amaç, klinik olarak anlamlı prostat kanserini erken evrede tespit ederek, gereksiz biyopsi ve tedavilerden kaçınmaktır. Tanı sürecinde kullanılan bu yöntemlerin doğru kombinasyonu, hem erken tanıyı kolaylaştırmakta hem de klinik olarak önemsiz tümörlerin aşırı tanı riskini azaltmaktadır (32).

2.1.7.1. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat epitelinden salgılanan bir serin proteaz olup prostat kanserinin tanısında en yaygın kullanılan biyobelirteçtir. Ancak PSA düzeyleri, benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatit ve prostat manipülasyonlarında da yükselebilir; bu durum testin özgüllüğünü azaltmaktadır (28). Bu nedenle PSA’nın tek başına kullanılması yerine, PSA yoğunluğu (PSAD) ve serbest/total PSA oranı (f/t PSA) gibi türev parametrelerin kullanımı önerilmektedir. $PSAD \geq 0,15$ ng/mL/cm, klinik olarak anlamlı prostat kanseri olasılığını artırmaktadır (33). Yeni biyobelirteçlerden Stockholm3 testi, PSA ile genetik ve klinik değişkenleri birleştirerek daha yüksek tanısal doğruluk sağlamaktadır (32).

2.1.7.2. Dijital Rektal Muayene

Dijital rektal muayene (DRM), prostat kanseri tanısında basit ama önemli bir yöntemdir. Sertlik, nodül veya asimetri gibi bulgular, prostat kanseri olasılığını artırır. Bununla birlikte duyarlılığı sınırlıdır (% 50–60) ve genellikle PSA ile birlikte değerlendirilir (34).

2.1.7.3. Görüntüleme Yöntemleri

Transrektal ultrasonografi (TRUS), hem prostat hacmini belirlemede hem de biyopsi yönlendirmesinde temel görüntüleme aracıdır.

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme, prostat kanseri tanısında son yıllarda en önemli yeniliklerden biridir. Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS), MRI bulgularını 1–5 arasında derecelendirerek biyopsi endikasyonunu belirler. PI-RADS ≥ 3 lezyonlar biyopsi endikasyonu taşır (35).

Tablo 2.2. Prostat Kanseriinde mpMRI'ya Göre PIRADS Sınıflaması ve Klinik Olarak Anlamlı Prostat Kanseri Riski (Prostat kanserinde hedefe yönelik biyopsi kılavuzundan uyarlanmıştır (35).

PIRADS skoru	İhtimal	Açıklama	KOAK oranı
PI RADS 1	Çok düşük	Yüksek ihtimalle yok	% 0,0
PI RADS 2	Düşük	Muhtemelen yok	% 9, 6
PI RADS 3	Orta	Şüpheli	% 12, 0
PI RADS 4	Yüksek	Muhtemel	% 22, 1
PI RADS 5	Çok yüksek	Yüksek ihtimal	% 72, 4

KOAK: Klinik Olarak Anlamlı Kanser

2.1.7.4. Biyopsi

Prostat kanserinin kesin tanısı histopatolojik biyopsi ile konur. Geleneksel yöntem TRUS eşliğinde sistematik biyopsi olmakla birlikte, günümüzde MRI-hedefli (targeted) biyopsi teknikleri ön plana çıkmıştır. TRUS biyopsi, anterior ve apikal bölgelerdeki lezyonları atlayabilmektedir. Bu nedenle multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme ile kombine edilen TRUS (fusion biyopsi) daha yüksek doğruluk sağlamaktadır (36). Ayrıca fusion biyopsi, MRI ve TRUS görüntülerini eşleştirerek lezyona odaklanmış örneklemeyi mümkün kılar; bu da hem tanısal doğruluğu artırır hem de gereksiz örneklem sayısını azaltır (37).

2.1.8. Evrelemesi ve Risk Sınıflaması

Prostat kanseri, tanı sonrası tedavi planlamasında ve prognoz belirlemede doğru evrelemenin kritik öneme sahip olduğu bir malignitedir.

Radikal prostatektomi sonrası elde edilen cerrahi materyalin histopatolojik incelemesi, patolojik TNM (pTNM) evrelemesini belirler. Bu yöntem, klinik evrelemede saptanamayan mikroskopik ekstrakapsüler yayılım, seminal vezikül invazyonu ve lenf nodu metastazlarını gösterebilir (38).

2.1.8.1. TNM Sınıflandırması

Tablo 2.3. AJCC Prostat Kanseri TNM Evrelemesi (AJCC kılavuzundan uyarlanmıştır (38)).

Klinik T kategorisi (cT)
T0:Primer tümör kanıtı yok
T1: Palpe edilemeyen, klinik olarak saptanamayan tümör.
T1a: Rezeke edilen dokunun % 5 veya daha azında tümör, insidental olarak saptanmış
T1b: Rezeke edilen dokunun % 5 fazlasında tümör, insidental olarak saptanmış
T1c:İğne biyopsisi ile tanımlanan, bir veya iki tarafta bulunan ancak palpe edilemeyen tümör
T2:Tümör palpe edilebilir ve prostat içinde sınırlı
T2a:Tümör bir lobun yarısını veya daha azını invaze etmiş
T2b: Tümör bir lobun yarısından fazlasını invaze etmiş
T2c: Tümör her iki lobu invaze etmiş
T3: Tümör prostat kapsülü dışına invaze olmuş
T3a: Ekstrakapsüler invazyon var (tek taraflı veya iki taraflı)
T3b: Seminal vezikül invazyonu var
T4: Tümör mesane boynu, rektum, dış sfinkter veya pelvik duvar gibi seminal veziküller dışındaki bitişik yapılara invaze
Patolojik T kategorisi (pT)
T2:organ sınırlı
T3:ekstraprostatik uzanım
T3a: Ekstrakapsüler invazyon var (tek taraflı veya iki taraflı) veya mesane boynunun mikroskobik invazyonu
T3b: Tümör seminal vezikülleri invaze etmiş
T4: Tümör mesane boynu, rektum, dış sfinkter veya pelvik duvar gibi seminal veziküller dışındaki bitişik yapılara invaze
N: Bölgesel Lenf Nodu Tutulumu
NX: Bölgesel lenf nodu metastazı bilinmiyor
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.
N1: Bölgesel (pelvik) lenf nodu metastazı var
M: Uzak Metastaz Durumu
M0:Uzak metastaz yok.
M1: Uzak metastaz var
M1a:Bölgesel olmayan lenf nodu metastazı
M1b: Kemik metastazı
M1c: Kemik metastazı olsun veya olmasın diğer organlara metastaz

2.1.8.2. ISUP Grade Group Sınıflaması

Günümüzde histolojik derecelendirme Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından revize edilmiş olup, 2014'te önerilen 5 kademeli Grade Group sistemi kullanılmaktadır. Bu sistem, Gleason skorunun klinik anlamını kolaylaştırmak amacıyla geliştirilmiştir (39)(Tablo 2.1).

2.1.8.3. Risk Sınıflaması

Prostat kanseri risk sınıflaması, hastalığın biyolojik davranışını, tedavi yaklaşımını ve prognozunu belirlemede temel bir araçtır. NCCN risk sınıflaması, sadece tedavi seçiminde değil aynı zamanda hastalığın izlem sıklığını ve tedavi yanıtının değerlendirmesini de yönlendirir. Ayrıca güncel çalışmalarda bu sınıflamanın metastatik yayılım, biyokimyasal nüks ve kanser spesifik mortaliteyi öngörmeye yüksek prognostik güce sahip olduğu gösterilmiştir (40).

Tablo 2.4. NCCN Prostat Kanseri Risk Sınıflandırması (41)

Risk Grubu	Klinik özellikler	Tanım
Çok Düşük Risk (Very Low)	cT1c Grade Group 1 (Gleason ≤ 6) PSA < 10 ng/mL ≤ 2 biopsi örneği pozitif PSA yoğunluğu < 0.15 ng/mL/cm ³	Düşük hacimli, prostat içinde sınırlı tümör.
Düşük Risk (Low)	cT1-T2a Grade Group 1 (Gleason ≤ 6) PSA < 10 ng/mL	Prostat içinde sınırlı fakat çok düşük risk kriterlerini tam karşılamayan tümör
Orta Risk (Intermediate)	T2b-T2c Grade Group 2–3 (Gleason 3+4 = 7 veya 4+3 = 7) PSA 10-20 ng/mL	Prostat içinde fakat artmış risk kriterlerine sahip tümör; “uygun/unfavourable” alt gruplara ayrılabilir
Yüksek Risk (High)	T3a Grade Group 4–5 (Gleason 8-10) PSA > 20 ng/mL	Prostat dışında lokal ilerleme ya da yüksek biyolojik riskli tümör.
Çok Yüksek Risk (Very High)	T3b-T4 Birincil paternde Gleason 5 > 4 biyopsi örneği Gleason 8-10	Çok agresif tümör profili; metastaz riski önemli düzeye çıkmış.

* Klinik T = muayene/görüntüleme ile belirlenen tümör evresi; PSA = tanı anındaki prostat spesifik antijen düzeyi; Grade Group = ISUP 5’li sistemiyle histolojik derecelendirme.

2.1.9. Metastatik Prostat Kanseri

Metastatik prostat kanseri, prostat bezinde başlayan malign hücrelerin lenfatik sistem veya hematolojik yolla uzak organlara yayılım göstermesiyle karakterize bir klinik tablodur. Hastalığın metastatik formu genellikle kemik, lenf nodları, akciğer ve karaciğer gibi organlarda metastaz oluşturur ve mortalite oranı yüksek olan, sistemik bir hastalık tablosunu temsil eder (26).

2.1.9.1. Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri

Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri (mCSPC), prostat kanserinin androjen yoksunluğuna (androjen deprive edici tedavi, ADT) halen duyarlı olduğu metastatik evresini ifade eder. Klinik olarak bu evre, serum testosteron düzeyleri fizyolojik sınırlar içerisindeyken (genellikle >50 ng/dL) uzak organ metastazlarının (çoğunlukla kemik, lenf nodu veya visseral organlar) varlığıyla karakterizedir (42).

mCSPC'nin temel biyolojik özelliği, tümör hücrelerinin androjen reseptörü (AR) aracılı büyüme sinyaline bağımlı olmaya devam etmesidir. ADT ile dolaşımdaki androjen düzeyleri baskılandığında tümör hücrelerinin çoğalma hızı azalır ve PSA düzeylerinde belirgin düşüş sağlanır (43). Bununla birlikte, genetik olarak heterojen hücre popülasyonları, bazı klonların androjen azlığına karşı adaptasyon göstermesine neden olur. Bu durum ilerleyen dönemde kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) gelişimine zemin hazırlar (44).

mCSPC tanısı; biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konur. Serum PSA düzeyinin yüksekliği, hastalığın yüküyle orantılı olup, ADT başlanmasından sonraki hızlı düşüşler tedaviye duyarlılığı gösterir (45). Radyolojik olarak, kemik metastazları sıklıkla osteoblastik karakterdedir ve kemik sintigrafisi, PSMA PET/BT veya bütün vücut MRI ile değerlendirilir (46). Ayrıca, ECOG performans durumu ve visseral tutulum varlığı, tedavi seçimini belirlemede önemli klinik parametrelerdir (47).

mCSPC, prostat kanserinin tedavi edilebilir ancak kür sağlanamayan sistemik bir evresidir. Bu dönemde hedef, hastalığın kastrasyona dirençli faza geçişini geciktirmek, semptomları hafifletmek ve yaşam süresini uzatmaktır (48).

2.1.9.2. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC), serum testosteron düzeyleri kastrasyon seviyesinde (≤ 50 ng/dL veya $\leq 1,7$ nmol/L) olmasına rağmen, hastalıkta biyokimyasal (PSA artışı), radyolojik veya klinik progresyon izlenmesi olarak tanımlanır (49). Bu hastalık evresi, prostat kanserinin androjen yoksunluk tedavisine (ADT) yanıt vermediği ve androjen reseptör (AR) sinyalinin yeniden aktive olduğu bir dönemi temsil eder. Kanada Üroloji Derneği (CUA) ve AUA kılavuzlarına göre, mCRPC hastalarında testosteron düzeyi kastrasyon seviyesinde

tutulmasına rağmen, serum PSA değerinde ≥ 25 % artış veya yeni metastazların görüntüleme ile saptanması tanı kriterlerini karşılar (50).

mCRPC, genellikle androjen reseptör hedefli tedavilere geçici yanıt verir; ancak zamanla tümör hücreleri androjen bağımsız fenotipler geliştirir. Bu aşama, hastalığın ölümcül ve tedaviye dirençli evresi olarak kabul edilir (51).

mCRPC genellikle kemik metastazları (% 85–90) ile karakterizedir; en sık aksiyel iskelette (vertebra, pelvis) izlenir. Bu lezyonlar genellikle osteoblastik özellik taşır ve ağrı, patolojik kırıklar veya spinal kord kompresyonu gibi komplikasyonlara yol açabilir. Daha nadir olarak lenf nodu (% 10–20), karaciğer (% 10) ve akciğer (% 5–10) metastazları görülür.

mCRPC tanısı, biyokimyasal (PSA progresyonu), radyolojik (yeni metastaz) veya klinik semptomatik kriterlere dayanır:

PSA progresyonu: PSA’da en az 3 ölçümde, başlangıç değerinin % 25 üzerinde ve ≥ 2 ng/mL artış saptanması (50).

Radyolojik progresyon: Yeni kemik lezyonu veya mevcut metastazlarda büyüme (RECIST kriterlerine göre).

Klinik progresyon: Artan ağrı, fonksiyonel bozulma veya performans düşüşü (52).

Bu dönemde hastalarda anemi, hiperfosfatazemi, yorgunluk ve kaşeksi sık gözlenir. Ayrıca serum alkalin fosfataz ve LDH düzeylerinin yüksekliği kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir (49, 50).

mCRPC, prostat kanserinin en ileri evresini temsil eder ve genellikle palyatif amaçlı tedavi stratejileri uygulanır. Tedavinin hedefi, yaşam süresini uzatmak, semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini korumaktır (51).

2.1.10. TEDAVİ

2.1.10.1. Klinik Lokalize Hastalık Tedavisi

NCCN kılavuzu, risk sınıflamasını temel alarak her grup için önerilen ilk tedavi seçeneklerini ve izlem stratejilerini belirlemiştir. Bu nedenle, doğru risk grubunun belirlenmesi yalnızca tedavi seçimini değil, aynı zamanda izlem aralığını, aktif izlem (active surveillance) ya da küratif tedavi seçeneklerini de yönlendirir (41).

Çok düşük ve düşük riskli hastalarda aktif izlem (active surveillance) ilk tercih edilen yönetimdir. Bu yaklaşım özellikle yaşam beklentisi ≥ 10 –15 yıl olan ve komorbiditesi sınırlı olan erkeklerde önerilir. Alternatif olarak, radyoterapi ya da radikal prostatektomi seçenekleri, hastanın tercihi ve klinik durumu dikkate alınarak önerilebilir (41).

Orta riskli hastalar iki alt gruba ayrılır: uygun (favorable) orta risk ve uygunsuz (unfavorable) orta risk. Favorable alt grupta tek risk faktörü bulunurken, unfavourable alt grupta birden fazla risk faktörü vardır. Favorable grup için aktif izlem, radikal tedavi (cerrahi ya da radyoterapi) seçenekleri uygun olabilir. Unfavourable alt grupta ise genellikle küratif tedavi önerilir (radikal prostatektomi + pelvik lenf nodu diseksiyonu ya da dış ışın radyoterapisi (EBRT) + androjen deprivasyonu terapisi (ADT) (4–6 ay) ya da brakiterapi kombinasyonları) (41). Karar sürecinde hasta yaşı, yaşam beklentisi ve tedavi risk-yarar dengesi mutlaka değerlendirilmelidir.

Yüksek riskli hastalarda ve çok yüksek riskli hastalarda multimodal tedavi yaklaşımları önerilir. Bu yönetim stratejileri; radikal prostatektomi + pelvik lenf diseksiyonu, EBRT + ADT (18-36 ay) +/- brakiterapi ve bazı durumlarda adjuvan terapiler (örneğin abirateron) içerir (41, 53). Bu grupta amaç yalnızca lokal kontrol değil, mikrometastatik hastalık riskini azaltarak uzun dönem sağkalımı iyileştirmektir.

2.1.10.2. Lokal İleri Hastalık Tedavisi

Lokal ileri prostat kanseri, prostat kapsülünü aşarak seminal veziküllere veya çevre dokulara yayılmış, ancak uzak metastaz yapmamış tümörleri (genellikle T3–T4, N0/N1, M0) ifade eder (54).

EAU (2024) ve NCCN (2024) kılavuzları, lokal ileri prostat kanserinde tedavi seçiminin hastanın yaşına, performans durumuna, PSA düzeyine ve Gleason skoruna göre yapılmasını önermektedir. Bu kılavuzlarına göre tedavisinde;

1. Cerrahiye uygun hastalarda: Radikal prostatektomi + geniş pelvik lenf nodu diseksiyonu $\pm$ adjuvan RT $\pm$ ADT (30)
2. Cerrahiye uygun olmayanlarda: Dıştan ışınlamalı RT (EBRT) + uzun dönem ADT (24–36 ay) (41)

3. Seçilmiş hastalarda: Multimodal tedavi kombinasyonları (örneğin; docetaksiel veya AR sinyal inhibitörleri (abirateron, enzalutamid) (55) tercih edilmelidir.

2.1.10.3. Metastatik Kastrasyon Duyarlı Prostat Kanseri Tedavisi

Metastatik kastrasyon duyarlı prostat kanseri (mCSPC), serum testosteron düzeylerinin fizyolojik seviyede olduğu dönemde metastatik hastalığın saptanması veya kastrasyon direnci gelişmeden önce metastatik nüksün izlenmesiyle tanımlanır. CHAARTED ve LATITUDE klinik çalışmalarında “yüksek” ve “düşük” volümlü hastalık” kavramları tanımlanmıştır. CHAARTED çalışması yüksek volümlü hastalığı, “ ≥ 4 kemik metastazı (en az biri aksiyel iskelet dışında) veya visseral organ metastaz varlığı” olarak tanımlamıştır (56). LATITUDE çalışması ise yüksek volümlü mCSPC’yi, üç kriterden ikisinin varlığı (Gleason skoru ≥ 8 , ≥ 3 metastatik lezyon, visseral metastaz) ile tanımlar (44). Bu sınıflama, sistemik tedavi seçiminde temel belirleyicidir.

Güncel tedavi yaklaşımında;

1. Yüksek volümlü hastalarda: ADT + docetaksiel veya triplet tedavi (ADT + docetaksiel + ARSI (abirateron, enzalutamid, apalutamid))
2. Düşük volümlü hastalarda: ADT + ARSI (abirateron, enzalutamid, apalutamid) kombinasyonları ve gerektiğinde lokal RT önerilmektedir.

Tedavi seçimi, hastanın genel durumu, komorbiditeleri ve tedaviye erişim imkanları göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Uzun yıllar boyunca, ADT mCSPC’nin standart tedavisi olarak kabul edilmiştir. Ancak, tek başına ADT’nin sağkalım üzerindeki etkisi sınırlıdır. Bu nedenle, son on yılda ADT’nin yeni nesil hormon ajanları veya kemoterapi ile kombinasyonu, hastalığın ilerlemesini geciktirmek ve genel sağkalımı artırmak amacıyla standart haline gelmiştir (57).

Son dönemde yapılan çalışmalarda, mCSPC hastalarında DNA onarım gen mutasyonları (BRCA1/2 vb.) gibi biyobelirteçlerin tedavi yanıtını etkileyebileceği gösterilmiştir (55). Özellikle bu genetik değişiklikleri taşıyan hastalarda PARP inhibitörleri ile kombine tedavilerin (ör. abirateron + olaparib) gelecekte standart tedaviye entegre edilmesi beklenmektedir (58).

2.1.10.4. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanseri Tedavisi

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC), genellikle metastatik kastrasyon duyarlı dönemin (mCSPC) tedavisinden 24–36 ay sonra gelişir ve prostat kanserine bağlı mortalitenin en yüksek olduğu dönemi temsil eder (59).

Güncel tedavi yaklaşımı, “sekansiyel ve hedef odaklı” bir anlayışa dayanır:

1. AR sinyal baskılayıcılar
2. Kemoterapi
3. Hedefe yönelik ilaçlar (ör. PARP inhibitörleri)
- 4) Radyoligand tedaviler
5. İmmünoterapiler ardışık biçimde kullanılabilir (60).

Aynı mekanizmalı ilaçların ardışık kullanımı (örneğin enzalutamid sonrası abirateron) genellikle etkisizdir; bu nedenle farklı mekanizmalarla etki eden ajanların sekansiyel kullanımı önerilir (61).

Androjen reseptör sinyal inhibitörleri (Abirateron asetat, Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid), mCRPC’nin temel tedavi basamağını oluşturur.

Docetaksel, mCRPC tedavisinde sağkalım avantajı sağlayan ilk kemoterapi ajanıdır. TAX327 çalışmasında docetaksel + prednizon kombinasyonu, mitoksantron + prednizon’a kıyasla genel sağkalımı anlamlı şekilde artırmıştır (21,2 ay vs 18,9 ay; HR: 0,76; $p < 0.001$) (62). Ayrıca ağrı skorlarında iyileşme ve PSA düşüş oranlarında belirgin artış gözlenmiştir.

Docetaksel tedavisi sonrası progresyon gelişen hastalarda kabazitaksel ikinci basamak standart tedavi haline gelmiştir. TROPIC çalışmasında kabazitaksel + prednizon, mitoksantrona kıyasla genel sağkalımı 15,1 aydan 12,7 aya yükseltmiştir (HR: 0,70; $p < 0.0001$) (63). Daha yakın dönemde yapılan CARD çalışmasında, docetaksel ve bir ARSI (abirateron veya enzalutamid) sonrası kabazitakselin ikinci ARSI’ye göre daha yüksek progresyonsuz sağkalım (8,0 vs 3,7 ay; HR: 0,54) sağladığı kanıtlanmıştır (64).

Homolog rekombinasyon onarım gen defektleri (özellikle BRCA1/2) mCRPC hastalarının yaklaşık % 20–25’inde bulunur. Bu mutasyonlar, PARP inhibitörleri (olaparib, rucaparib, talazoparib) ile tedaviye duyarlılığı artırır. 2022’de PROpel ve MAGNITUDE çalışmalarında, olaparib veya niraparib’in abirateron ile kombinasyonu, özellikle homolog rekombinasyon onarım gen mutasyonu pozitif

hastalarda sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (65,66). Bu bulgular, genetik testlerin mCRPC yönetiminde standart hale gelmesine yol açmıştır.

Kemik metastazları olan semptomatik mCRPC hastalarında radium-223 diklorür, kemik ağrısını azaltır ve sağkalımı uzatır. ALSYMPCA çalışması, radium-223'ün genel sağkalımı 11,3 aydan 14,9 aya uzattığını göstermiştir (HR: 0.70; $p<0.001$) (67).

Yeni nesil PSMA hedefli radyoligand tedaviler (^{177}Lu -PSMA-617), PSMA pozitif tümörlerde yüksek etkinlik göstermektedir. VISION çalışmasında ^{177}Lu -PSMA + standart tedavi, genel sağkalımı 11,3 aydan 15,3 aya çıkarmıştır (HR: 0.62; $p<0.001$) (68). Sathekge ve ark. (2024) çalışması, ^{225}Ac -PSMA tedavisinin % 75 PSA yanıt oranı ile umut verici sonuçlar sunduğunu bildirmiştir (69).

Sipuleucel-T, mCRPC tedavisinde onay alan ilk immünoterapötik aşıdır. IMPACT çalışmasında genel sağkalımı 21,7 aydan 25,8 aya çıkarmıştır (HR: 0,78; $p=0.03$)(17). Diğer immünoterapötik ajan pembrolizumab, MSI-H veya dMMR pozitif tümörlerde % 30'a varan yanıt oranlarıyla önerilmektedir (70).

mCRPC hastalarının % 80'inden fazlasında kemik metastazı görülür. Zoledronik asit ve denosumab, iskeletle ilişkili olayları (patolojik kırık, kord kompresyonu, radyoterapi ihtiyacı) anlamlı şekilde azaltır (71). Bunun yanında ağrı kontrolü, anemi ve yorgunluk yönetimi, yaşam kalitesi açısından önemlidir.

2.2. Androjen Reseptör Sinyal İnhibitörleri

2.2.1. Abirateron asetat

Abirateron asetat, prostat kanseri tedavisinde androjen biyosentezini hedef alan ilk oral ajanlardan biridir. Özellikle metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) tedavisinde, androjen sentezinin baskılanması yoluyla hastalığın progresyonunu yavaşlatır. Prostat kanseri hücreleri, kastrasyon sonrası da adrenal bezler ve tümör içi kaynaklardan androjen üretimini sürdürebildiğinden, abirateron asetat bu ekzo-gonadal androjen kaynağını ortadan kaldırarak tümör büyümesini durdurur. Bu ilaç, 2011 yılında FDA tarafından onaylanmış olup günümüzde hem kastrasyon dirençli hem de hormon duyarlı ileri evre prostat kanserlerinde kullanılmaktadır (72).

Abirateron asetat, vücutta aktif metaboliti olan abiraterona dönüşen bir ön ilaçtır. Abirateron, CYP17 (17α -hidroksilaz ve C17, 20-liyaz) enzim kompleksini

seçici ve irreversibl olarak inhibe eder. Bu enzim, androjen ve östrojen biyosentezinde kritik bir basamaktır ve hem adrenal bezlerde hem de tümör dokusunda testosteron ve dihidrotestosteron (DHT) üretimi için gereklidir. CYP17 inhibisyonu sonucunda, androjen sentezinde belirgin azalma, buna karşın mineralokortikoid üretiminde artış meydana gelir (73).

Bu durum, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasına ve hipertansiyon, hipokalemi, ödem gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle abirateron asetat tedavisi genellikle prednizon veya prednizolon ile kombine edilerek uygulanır; böylece adrenokortikotropik hormon aşırı salınımı baskılanır (72).

Abirateron asetat oral yoldan alındıktan sonra hızla aktif forma (abirateron) dönüşür. İlacın aç karnına alınması önerilmektedir (72). Plazma doruk konsantrasyonu (C_{max}) genellikle dozdan 2 saat sonra ulaşılır, yarı ömrü yaklaşık 12 ± 5 saat olarak bildirilmiştir. Kararlı durum plazma konsantrasyonuna 5–7 gün içinde ulaşılır. İlacın plazma proteinlerine bağlanma oranı % 99'un üzerindedir ve büyük oranda albümin ve alfa-1 asit glikoprotein ile bağlanır (72).

Abirateron asetat, karaciğerde esterazlar tarafından hızla hidrolize edilerek abiraterona dönüştürülür. Ana metabolitleri idrar ve feçes yoluyla atılır. Yaklaşık % 88'i dışkı, % 5'ten azı idrar yoluyla atılır. İlacın eliminasyon yarı ömrü 12-14 saat civarındadır (74).

Abirateron asetat, metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan güçlü bir CYP17A1 inhibitörüdür. Ancak, abirateronun kendisi ve aktif metabolitleri karaciğerde birçok CYP450 enzimiyle etkileşime girer. Bu özellik, abirateronun hem diğer ilaçların metabolizmasını etkileme potansiyelini artırır hem de eşzamanlı kullanılan ilaçlardan etkilenme riskini doğurur. Klinik açıdan önemli etkileşimler özellikle CYP3A4, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, ve CYP2C19 üzerinden gerçekleşir. Bu enzimlerin inhibisyonu veya indüksiyonu, birlikte kullanılan ilaçların plazma düzeylerinde anlamlı değişikliklere yol açabilir (75).

Abirateron asetatın klinik etkinliği, büyük faz III çalışmalarda kanıtlanmıştır. COU-AA-301 çalışmasında, docetaksel sonrası dönemde abirateron + prednizon kombinasyonu genel sağkalımı 10,9 aydan 15,8 aya çıkarmıştır (76). COU-AA-302 çalışmasında ise kemoterapi öncesi dönemde progresyonsuz sağkalım 16,5 ay olarak

bulunmuştur (77). Bu veriler, abirateronun hem kemoterapi öncesi hem sonrası dönemde etkili ve tolere edilebilir bir ajan olduğunu göstermektedir.

2.2.2. Enzalutamid

Enzalutamid, ikinci kuşak, steroid yapısında olmayan bir androjen reseptör (AR) sinyal inhibitörüdür ve ve prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok yönlü blokaj, hücre proliferasyonunu durdurur ve tümör apoptozunu tetikler (78).

Enzalutamid oral yolla uygulanır ve yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Emilimi besinlerden etkilenmez ve maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) 1–2 saat içinde ulaşır (79). Klinik çalışmalarda 160 mg/gün dozda uygulandığında, yarı ömrü yaklaşık 5,8 gündür ve kararlı duruma 28 gün içinde ulaşır (80). İlacın plazma proteinlerine bağlanma oranı % 97–98 düzeyindedir. Büyük oranda albumin ile bağlanır ve kan–beyin bariyerini geçebilir. Bu özellik, bazı hastalarda nörolojik yan etkilere (ör. nöbet eğilimi, yorgunluk) yol açabilmektedir (81).

Enzalutamid esas olarak karaciğerde CYP2C8 ve kısmen CYP3A4 izoenzimleri tarafından metabolize edilir (82). Ana metaboliti N-desmetil enzalutamid, enzalutamidle benzer farmakolojik aktiviteye sahiptir. Bu metabolit daha uzun yarı ömre sahiptir ve plazmada enzalutamidden daha yüksek düzeylerde bulunabilir (75). İlacın eliminasyonu çoğunlukla karaciğer metabolizması yoluyla gerçekleşir; renal atılım minimaldir. Toplam vücuttan eliminasyon süresi 7–10 gündü (79).

İlacın farmakokinetik profili, özellikle CYP450 enzim sistemi ve P-glikoprotein (P-gp) üzerinden gerçekleşen metabolik yollar nedeniyle, çok sayıda ilaçla etkileşime girme potansiyeline sahiptir (81). Enzalutamid hem CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 enzimlerinin güçlü bir indükleyicisi, hem de P-gp'nin hafif inhibitörüdür (75). Bu özellik, eşzamanlı kullanılan birçok ilacın plazma düzeylerini değiştirebilir ve klinik etkinlik ile toksisite arasında dengesizlik yaratabilir.

Enzalutamid, androjen reseptör sinyalini baskılayarak PSA düzeylerinde belirgin azalma sağlar ve sağkalım süresini uzatır. AFFIRM çalışmasında, docetaksel sonrası dönemde enzalutamid kullanımı genel sağkalımı 13,6 aydan 18,4 aya çıkarmıştır (83). PREVAIL çalışmasında ise kemoterapi öncesi hastalarda radyolojik progresyonsuz sağkalım 20,0 ay olarak bildirilmiştir (84).

Yaygın yan etkiler arasında yorgunluk (% 34), hipertansiyon (% 14), baş ağrısı (% 12) ve sıcak basması (% 8) bulunur. Nadir fakat ciddi advers olaylar arasında konvülsiyon (% 0, 6) ve QT uzaması yer alır (83).

2.2.3. Apalutamid

Apalutamid, ikinci kuşak bir androjen reseptör (AR) sinyal inhibitörü olup metastatik kastrasyona duyarlı prostat kanseri (mCSPC) tedavisinde kullanılmaktadır. Moleküler düzeyde, androjenlerin AR'a bağlanmasını engeller, reseptörün nükleer translokasyonunu inhibe eder ve AR-DNA kompleksinin hedef genlerin transkripsiyonunu aktive etmesini önler. Böylece hücre proliferasyonu baskılanırken apoptoz uyarılır. Apalutamid, bikalutamid gibi birinci kuşak antiandrojenlerden farklı olarak AR üzerinde tam antagonist etki gösterir ve parsiyel agonist aktivite oluşturmaz (85).

Apalutamid ile ilişkili en sık görülen advers etkiler arasında döküntü (% 23–27), hipotiroidi (% 8–10) ve yorgunluk (% 15) yer almakta, bu etkiler genellikle doz azaltımı veya kısa süreli tedavi arası ile kontrol altına alınabilmektedir (86).

2.2.4. Darolutamid

Darolutamid, ikinci nesil, steroid yapısında olmayan, yüksek afiniteli bir androjen reseptör (AR) antagonisti olup metastatik hormon duyarlı prostat kanseri (mCSPC) tedavisinde kullanılmaktadır. Darolutamid, AR'a bağlanarak androjenlerin reseptör aktivasyonunu engeller, nükleer translokasyonu inhibe eder ve hedef genlerin transkripsiyonunu bloke eder. Moleküler olarak enzalutamid ve apalutamide göre daha düşük lipofilisiteye sahiptir, bu da kan–beyin bariyerini minimal geçiş özelliği kazandırarak nörokognitif yan etkileri ve nöbet riskini azaltır.

Darolutamid tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler yorgunluk (% 12–15), döküntü (% 8–10) ve nöromusküler rahatsızlıklar (% 6–9) olup, ciddi advers olay insidansı plasebo ile benzerdir. Ayrıca düşük santral sinir sistemi penetrasyonu nedeniyle bilişsel bozulma, baş dönmesi veya nöbet riski minimal düzeydedir (87).

2.3. Antihipertansif ilaçlar

Antihipertansif ilaçlar, farklı fizyopatolojik mekanizmalar üzerinden kan basıncını düşürmeyi hedefler. Kan basıncının düzenlenmesi; kardiyak debi, periferik vasküler direnç, plazma hacmi ve nörohormonal sistemler arasındaki etkileşimlerle sağlanır. Antihipertansif ilaçlar bu mekanizmalardan bir veya birkaçını hedef alarak

etki gösterir. Başlıca ilaç grupları arasında anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), kalsiyum kanal blokerleri, beta-adrenerjik reseptör antagonistleri ve diüretikler bulunmaktadır. Bu ajanlar tek başına veya kombine olarak kullanılabilir. Tedavi seçimi, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları ve ilaca yanıtına göre bireyselleştirilmelidir (88).

Farmakodinamik açıdan antihipertansif ilaçların etkileri farklı hedef sistemler üzerinden gerçekleşir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin blokajı yoluyla damar tonusunu azaltır, sodyum ve su retansiyonunu önleyerek kardiyak ön ve art yükü düşürür. Kalsiyum kanal blokerleri, damar düz kas hücrelerinde L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek vazodilatasyon oluşturur. Beta-blokerler, kalp hızını ve miyokard kontraktilitesini azaltarak kardiyak debiyi düşürürken, diüretikler böbrekten sodyum ve su atılımını artırarak dolaşımdaki hacmi azaltır. Farmakokinetik olarak, bu ajanların büyük bir kısmı hepatik metabolizmaya uğrar; örneğin kalsiyum kanal blokerleri (özellikle verapamil ve diltiazem) CYP3A4 enzimi ile metabolize edilirken, ACE inhibitörleri prodrug şeklinde uygulanır ve karaciğerde aktif metabolitlerine dönüşür. İlacın lipofilitesi, biyoyararlanımını ve doku penetrasyonunu belirleyen önemli bir parametredir. Ayrıca, polifarmasi durumlarında ilaç-ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalı; özellikle yaşlı veya kronik böbrek hastalığı olan hastalarda doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır (89).

2.4. Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol ve esomeprazol), mide pariyetal hücrelerinin apikal membranında yer alan H^+/K^+ -ATPaz enziminin (proton pompası) irreversibl inhibisyonu yoluyla asit sekresyonunu baskılayan güçlü antisekretuar ajanlardır (90).

Farmakokinetik olarak PPI'lar genellikle asidik pH'ta inaktive olduklarından enterik kaplı formda uygulanır ve ince bağırsakta hızla emilerek hepatik dolaşıma katılır. Emilimden sonra pik plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1–3 saat içinde ulaşılır. Tüm PPI'lar büyük oranda karaciğerde CYP2C19 ve CYP3A4 enzimleri aracılığıyla metabolize edilir; bu nedenle genetik polimorfizmler (örneğin CYP2C19 yavaş metabolizör fenotipi) ilacın biyoyararlanımını ve etkinliğini etkileyebilir. Rabeprazol ve pantoprazol, daha dengeli metabolik yollarla yıkıldıkları için bu

varyasyonlardan daha az etkilenir ve daha düşük ilaç-ilaç etkileşim riski taşırlar. Ortalama eliminasyon yarı ömürleri 1–2 saat olmakla birlikte, farmakodinamik etkileri 24 saate kadar devam eder (91).

Klinik olarak PPI'lar, gastroözofageal reflü hastalığı, peptik ülser, Zollinger-Ellison sendromu ve NSAİİ'ye bağlı gastropatiler gibi asit ilişkili hastalıkların tedavisinde birinci basamak ajanlardır (91). Rabeprazol ve esomeprazol, hızlı etki başlangıcı ve daha güçlü asit baskılama özellikleriyle erken semptom kontrolü sağlar. Klinik veriler, PPI'ların genel olarak güvenli, etkili ve iyi tolere edilen ajanlar olduğunu, ancak metabolik ve farmakogenetik farklılıklar nedeniyle hasta bazlı seçim yapılmasının tedavi başarısını artırdığını göstermektedir (92).

2.5. Statinler

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri olarak bilinen ve kolesterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı basamağını inhibe eden en etkili hipolipidemik ilaç grubudur. Bu ilaçlar, karaciğerde HMG-CoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek mevalonat yolunu bloke eder, böylece endojen kolesterol sentezini azaltır ve hepatositlerde LDL reseptör ekspresyonunu artırır. Sonuç olarak, dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri azalır, yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeylerinde hafif artış ve trigliserid konsantrasyonlarında azalma görülür (93).

Farmakokinetik açıdan statinler lipofilik ve hidrofilik özelliklerine göre sınıflandırılır; bu özellik, ilaçların absorpsiyon, dağılım ve metabolizma paternlerini belirler. Simvastatin, lovastatin ve atorvastatin gibi lipofilik statinler CYP3A4 enzimiyle metabolize edilirken; fluvastatin CYP2C9 üzerinden, pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatin ise minimal metabolizmayla karaciğerden atılır. Bu metabolik farklılıklar, ilaç-ilaç etkileşimi riskini belirlemede klinik olarak önemlidir. Statinlerin oral biyoyararlanımı düşük olup (% 5–30), karaciğerde ilk geçiş metabolizması ile sınırlanır; yarı ömürleri 1–19 saat arasında değişir ve rosuvastatin ile atorvastatin daha uzun etki süresi sayesinde tek doz uygulamada 24 saatlik LDL düşüşü sağlayabilir (94).

Klinik olarak statinler, primer ve sekonder kardiyovasküler koruma amacıyla hiperkolesterolemi ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde birinci basamak ajanlardır. Statin tedavisi, miyopati, hepatotoksisite ve nadiren

rabdomiyoliz gibi yan etkilerle ilişkilendirilmiştir; ancak bu advers olayların insidansı düşüktür ve genellikle yüksek doz veya ilaç etkileşimleriyle ilişkilidir (95).

2.6. Opioidler

Opioidler, merkezi sinir sisteminde yer alan μ (mu), κ (kappa) ve δ (delta) opioid reseptörleri üzerinden etki gösteren güçlü analjezik ilaçlardır. Bu reseptörler, G-protein kenetli reseptör ailesine ait olup, adenilat siklaz inhibisyonu, potasyum kanallarının aktivasyonu ve kalsiyum kanallarının inhibisyonu yoluyla nöronal eksitabilitiyi azaltır ve ağrı iletimini baskılar. En belirgin klinik etki, mu-opioid reseptör üzerinden medyatörlen analjezidir; bu reseptör aynı zamanda solunum depresyonu, bağımlılık ve öfori gibi yan etkilerden de sorumludur (96). Delta - reseptörler, spinal ve supraspinal analjeziye katkıda bulunurken, kappa-reseptörler özellikle spinal düzeyde analjezik etki oluşturur ve disfori ile ilişkilidir. Opioidlerin farmakolojik etkilerinin çeşitliliği, bu reseptör alt tiplerinin farklı doku dağılımları ve sinyal iletim mekanizmalarına dayanmaktadır (97).

Farmakokinetik olarak opioidler lipofilik özellik gösterir, gastrointestinal sistemden hızla emilir ve karaciğerde CYP3A4, CYP2D6 ve UGT (uridin difosfat glukuronil transferaz) enzimleri aracılığıyla metabolize edilir. Morfin, hidromorfon ve oksikodon gibi klasik opioidler hepatik glukuronidasyon yoluyla metabolize edilirken, fentanil ve metadon gibi lipofilik türevler CYP450 enzimleri üzerinden biyotransformasyona uğrar. Metabolitlerin çoğu inaktiftir, ancak morfin-6-glukuronid gibi bazı türevler aktif metabolit olup güçlü analjezik etkiye sahiptir. Opioidlerin yarı ömürleri kısa etkili ajanlarda (örneğin fentanil) 1–3 saat, uzun etkili ajanlarda (örneğin metadon) 24 saate kadar değişebilir. Emilim ve dağılım, lipofilisiteye bağlı olarak santral sinir sistemine geçiş hızını belirler. Klinik uygulamada opioidlerin etkinliği, hem farmakokinetik profillerine hem de bireysel farmakogenetik farklılıklara bağlı olarak değişmektedir (98).

Klinik olarak opioidler, akut postoperatif ağrı, kanser ağrısı ve kronik refrakter ağrının yönetiminde birincil analjezik ajanlardır. Morfin, standart opioid olarak kabul edilirken, fentanil, sufentanil ve remifentanil gibi sentetik türevler daha kısa etki süresi ve güçlü potansi nedeniyle anesteziye yaygın olarak kullanılmaktadır (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Dizaynı ve Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, retrospektif, tek merkezli bir arşiv taraması şeklinde planlanmıştır. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.08.2025 tarihli ve 2025/221 sayılı kararı ile etik onay alınarak yürütülmüştür.

Araştırma, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde Ağustos 2025 – Kasım 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji bölümünde Enzalutamid veya Abirateron asetat tedavisi alan 184 hastayı kapsamaktadır.

3.3. Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamızda, Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği 'nde enzalutamid veya abirateron asetat tedavisi alan 253 hasta değerlendirildi ve dahil etme kriterlerine uymayan olguların dışlanması ardından 184 hasta ile çalışma yapıldı. 18 yaşın altındaki bireyler, metastatik prostat kanseri tanısı olmayan, klinik ve tedavi verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.4. Değerlendirmede Kullanılan Parametreler ve Yöntem

Hastaların yaşı, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar, tanı tarihi, tanı anında evreleme, tanı anında prostat spesifik antijen düzeyi (PSA), GLEASON skoru, metastaz tarihi, metastaz bölgesi, metastaz anında prostat spesifik antijen (PSA) ve total testosteron seviyesi, ECOG performans skoru, progresyon tarihi, progresyon bölgesi, progresyon anında prostat spesifik antijen (PSA) ve total testosteron seviyesi, tedavi yöntemi (Kemoterapi, Radyoterapi, Cerrahi), tedavi verilme tarihi, tedavi sonrası ilk prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi, eşlik eden genetik mutasyonlar (Breast cancer geni (BRCA), Mikrosatelit instabilitesi (MSI) vb.) veri olarak kaydedildi.

Metastatik prostat kanseri tanılı Enzalutamid veya Abirateron asetat tedavisi alan hastalarda eş zamanlı Antihipertansif ((Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), Kalsiyum kanal blokerleri, Beta blokerler, Diüretikler)), Protan pompa inhibitörleri (PPIs), Statin (Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin vb.), Opioid (Tramadol, morfin, oksikodon vb.) kullanım öyküsü retrospektif arşiv taraması ile kaydedildi.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistik olarak; sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilecektir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılacaktır. Normal dağılıma uyan değişkenlerin 3 grupta karşılaştırılmasında ANOVA ve LSD testleri, normal dağılmayan değişkenlerin 3 grupta karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ve Dunn testleri kullanılacaktır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilecektir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkileri ise korelasyon katsayısı ile test edilecektir. Grupların sağkalım süreleri karşılaştırılmasında Log-rank testi kullanılacaktır. Sağkalım süresine etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile test edilecektir. Analizlerde SPSS 22.0 paket programı kullanılacaktır. p değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

Çalışmaya metastatik prostat kanseri tanılı enzalutamid veya abirateron asetat kullanan 184 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 184 hastanın medyan tanı yaşı 68 yıl idi (min: 45, maks: 86).

Tablo 4.1. Tanı yaşı ve Tanı PSA

Değişkenler	n	min	max	$\bar{x}$	Ss
Tanı Yaşı (Yıl)	184	45	86	68,21	8,228
Tanı PSA	166	0	900	128,84	145,144

n: Sayı, min: Minimum, max: Maksimum, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma

Tablo 4.1. de; hastaların tanı anındaki PSA (Prostat Spesifik Antijen) düzeyleri 0 ile 900 ng/mL arasında değişiklik göstermiş, ortalama değer $128,84 \pm 145,14$ ng/mL olarak hesaplanmıştır. PSA düzeylerindeki geniş dağılım, metastatik hastalığın tanı anında farklı klinik evrelerde saptanabileceğini ve bireysel biyolojik varyasyonların yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.2. Tanı Anı Gleason Grade

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Tanı Gleason Grade	3+3	5	2,7
	3+4	15	8,2
	4+3	33	17,9
	4+4	38	20,7
	5+4/5+5	93	50,5
	Toplam	184	100,0

Tablo 4.2.'e göre; çalışmaya dahil edilen 184 hastanın tanı anındaki Gleason Grade dağılımı incelendiğinde, 5 (% 2,7) hastada 3+3 (Grade Group 1), 15 (% 8,2) hastada 3+4 (Grade Group 2), 33 (% 17,9) hastada 4+3 (Grade Group 3), 38 (% 20,7) hastada 4+4 (Grade Group 4) ve 93 (% 50,5) hastada 5+4 veya 5+5 (Grade Group 5) olduğu saptandı. Hastaların büyük çoğunluğunun yüksek Gleason skoru (≥ 9) grubunda yer alması, çalışmaya dahil edilen popülasyonun ileri evre ve agresif tümör özellikleri taşıdığını göstermektedir.

Tablo 4.3. Tanı Anında Metastaz

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
	Yok	29	15,8
Tanı Anında Metastaz	Var	155	84,2
	Toplam	184	100,0

Tablo 4.3.'e göre; çalışmaya dahil edilen 184 hastanın 29'unda (% 15,8) tanı anında metastaz saptanmazken, 155'inde (% 84,2) metastaz mevcuttu. Bu bulgu, çalışma popülasyonunun büyük oranda metastatik evre prostat kanseri hastalarından oluştuğunu ve klinik seyir açısından ileri evre özellikler taşıdığını göstermektedir.

Tablo 4.4. Metastaz Yerleri

Metastaz Yerleri	Sayı (n)	Genel Görülme Oranı (%)	Katılımcılarda Görülme Oran (%)
Kemik	164	47,7%	89,1%
Lenf Nodu	129	37,5%	70,1%
Akciğer	27	7, 8%	14,7%
Diğer	16	4,7%	8,7%
Karaciğer	8	2,3%	4,3%
Toplam	344	100,0%	187,0%

Tablo 4.4. de, çalışmaya dahil edilen metastatik prostat kanseri hastalarında metastaz bölgelerinin dağılımını gösterilmektedir. Toplam 184 hastada saptanan metastaz odaklarının sayısı 344 olup, hastaların bir kısmında birden fazla organda metastaz saptanmıştır. En sık metastaz bölgesi kemik olup 164 (% 47,7) odakta saptanmıştır. Bunu sırasıyla lenf nodu (% 37,5), akciğer (% 7,8), diğer bölgeler (% 4,7) ve karaciğer (% 2,3) metastazları izlemiştir. Hastaların % 89,1’inde kemik, % 70,1’inde lenf nodu, % 14,7’sinde akciğer, % 8,7’sinde diğer bölgeler (beyin, adrenal bez, cilt veya nadir organlar) ve % 4,3’ünde karaciğer metastazı mevcuttu. Bulgular, prostat kanserinde metastatik yayılımın öncelikle kemik ve lenfatik sistem yoluyla gerçekleştiğini ve çoklu organ tutulumunun ileri evre olgularda sık görüldüğünü göstermektedir.

Tablo 4.5. Metastaz Anında Kastrasyon Durumu

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Metastaz Anında Kastrasyon Durumu	Kastrasyon Duyarlı	109	59,2
	Kastrasyon Dirençli	75	40,8
	Toplam	184	100,0

Tablo 4.5.'e göre; çalışmaya dahil edilen 184 hastanın metastaz anındaki kastrasyon durumları incelendiğinde, 109 (% 59,2) hastanın kastrasyon duyarlı, 75 (% 40,8) hastanın ise kastrasyon dirençli evrede olduğu saptandı. Bu bulgu, hasta grubunun önemli bir kısmının metastaz anında androjen baskılama tedavisine duyarlı olmakla birlikte, ileri evre ve tedaviye refrakter olguların da yüksek oranda bulunduğunu göstermektedir.

Tablo 4.6. Ek Hastalık

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Ek Hastalık	Yok	42	22,8
	Var	142	77,2
	Toplam	184	100,0

Tablo 4.6'ya göre; çalışmaya dahil edilen 184 hastanın 142'sinde (% 77,2) en az bir ek hastalık mevcutken, 42'sinde (% 22,8) ek hastalık saptanmamıştır. Bu bulgu, metastatik prostat kanseri popülasyonunda komorbidite sıklığının yüksek olduğunu ve hastaların önemli bir kısmının multimorbid klinik özellikler taşıdığını göstermektedir. Bu durum, tedaviye yanıt, toksisite gelişimi ve genel sağkalımın değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken önemli bir klinik faktör olarak öne çıkmaktadır.

Tablo 4.7. Son Durum

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
	Ex	80	43,5
Son Durum	Hayatta	104	56,5
	Toplam	184	100,0

Tablo 4.7.'e göre; çalışmaya dahil edilen 184 hastanın son durumları değerlendirildiğinde, 80 hastanın (% 43,5) ex olduğu, 104 hastanın (% 56,5) ise takip süresi sonunda hayatta olduğu saptandı. Bu bulgu, metastatik prostat kanseri popülasyonunda mortalite oranının yüksek olduğunu ve hastaların yaklaşık yarısında sağkalım süresinin sınırlı olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.8. Abirateron/Enzalutamid Kullanımı

Değişkenler	Kategoriler	Sayı (n)	Oran (%)
Abirateron/Enzalutamid Kullanımı	Abirateron	79	42,9
	Enzalutamid	105	57,1
	Toplam	184	100,0

Tablo 4.8.'e göre; çalışmaya dahil edilen 184 hastanın 79'u (% 42,9) abirateron asetate, 105'i (% 57,1) enzalutamid tedavisi almıştır. Enzalutamid kullanım oranının abirateron asetate göre daha yüksek olması, bu ajanın metastatik prostat kanseri tedavisinde daha sık tercih edilmesi ve son yıllarda klinik uygulamalarda steroid kullanımı gerekmediğinden öncelikli olarak kullanılmaya başlanması ile ilişkilendirilebilir. Bu bulgu, çalışmaya dahil edilen hasta grubunda tedavi eğilimlerinin güncel kılavuzlarla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.9. Metastaz Anında Kastrasyon Durumu ve Abirateron/Enzalutamid Kullanımı Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

		Abirateron/Enzalutamid Kullanımı			p
		Abirateron n	Enzalutamid	Toplam	
Metastaz Anında Kastrasyon Durumu	Kastrasyon Duyarlı	n 52	57	109	0,115
		% 47,7%	52,3%	100,0%	
	Kastrasyon Dirençli	n 27	48	75	
		% 36,0%	64,0%	100,0%	

n: Sayı, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.9. da; çalışmada metastaz anındaki kastrasyon durumu ile kullanılan tedavi ajanı arasındaki ilişki incelendiğinde, kastrasyon duyarlı hastaların 52'si (% 47,7) abirateron, 57'si (% 52,3) enzalutamid; kastrasyon dirençli hastaların ise 27'si (% 36,0) abirateron, 48'i (% 64,0) enzalutamid tedavisi almıştır. Yapılan istatistiksel analizde bu iki değişken arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,115$). Bu bulgu, tedavi ajanı seçiminin metastaz anındaki kastrasyon durumundan bağımsız olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.10. Abirateron asetat veya enzalutamid kullanan prostat kanseri hastalarında PFS /OS

Değişkenler	n	min	max	$\bar{x}$	ss
PFS (Ay)	184	1	81	16,41	14,916
OS (Ay)	184	1	92	21,33	16,731

n: Sayı, min: Minimum, max: Maksimum, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma

Tablo 4.10.'a göre; çalışmaya dahil edilen 184 hastanın progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi 1–81 ay arasında değişmekte olup, ortalama $16,41 \pm 14,92$ ay olarak saptandı. Medyan genel sağkalım (OS) süresi ise 1–92 ay arasında değişmekte ve ortalama $21,33 \pm 16,73$ ay olarak saptandı. Bu bulgular, metastatik prostat kanseri hastalarında progresyonun genellikle ilk iki yıl içinde geliştiğini göstermektedir.

Tablo 4.11. Abirateron/Enzalutamid Kullanımı ile PFS Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

Süreler	Abirateron/Enzalutamid Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
PFS	Abirateron	79	16,43	14,690	93,97	0,745
	Enzalutamid	105	16,39	15,154	91,40	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.11.'e göre; metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan ajanlara göre PFS süreleri karşılaştırıldığında, abirateron asetat grubunda ortalama PFS süresi $16,43 \pm 14,69$ ay, enzalutamid grubunda ise $16,9 \pm 15,15$ ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,745$). Bu bulgu, her iki ajanın progresyonsuz sağkalım açısından benzer etkinlik gösterdiğini ve tedavi seçiminde klinik özelliklerin belirleyici olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.12. Abirateron/Enzalutamid Kullanımı ile OS Değişkenlerinin Karşılaştırma Bulguları

Süreler	Abirateron/Enzalutamid Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
OS	Abirateron	79	21, 41	15, 472	95, 95	0, 446
	Enzalutamid	105	21, 27	17, 692	89, 90	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.12.'e göre; abirateron asetat ve enzalutamid kullanan hastalar arasında medyan genel sağkalım (OS) süreleri karşılaştırıldığında, abirateron asetat grubunda ortalama OS $21,41 \pm 15,47$ ay, enzalutamid grubunda ise $21,27 \pm 17,69$ ay olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,446$).

Tablo 4.11. ve Tablo 4.12. 'deki bulgular ; her iki ajanın (abirateron asetat ve enzalutamid) metastatik prostat kanseri tedavisinde progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) açısından benzer etkinlik gösterdiğini ve tedavi seçiminde klinik özelliklerin belirleyici olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.13. Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Antihipertansif Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Süreler	Antihipertansif Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Abirateron	PFS	Yok	29	15,97	16,097	38,12	0,579
		Var	50	16,70	13,973	41,09	
	OS	Yok	29	23,24	16,093	42,91	0,390
		Var	50	20,34	15,164	38,31	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.13.'e göre; abirateron asetat tedavisi alan hastalarda eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanımı ile sağkalım parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, antihipertansif ilaç kullanan grupta ortalama PFS süresi $16,70 \pm 13,97$ ay, kullanmayan grupta ise $15,97 \pm 16,09$ ay olarak saptandı ($p=0,579$). Medyan genel sağkalım (OS) açısından da benzer şekilde, antihipertansif ilaç kullanan grupta ortalama OS $20,34 \pm 15,16$ ay, antihipertansif ilaç kullanmayan grupta $23,24 \pm 16,09$ ay saptandı ($p=0,390$). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bulgular, abirateron asetat tedavisi sırasında eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanımının progresyonsuz sağkalım ve medyan genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.14. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Antihipertansif Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Kastrasyon Durumu	Süreler	Antihiperta nsif Kullanımı	n	$\bar{x}$	Ss	sıra $\bar{x}$	p
Abirateron	Kastrasyon Duyarlı	PFS	Yok	22	14,68	12,613	24,89	0,510
			Var	30	17,27	14,671	27,68	
		OS	Yok	22	21,86	14,096	28,02	0,535
			Var	30	20,83	17,255	25,38	
	Kastrasyon Dirençli	PFS	Yok	7	20,00	25,047	14,79	0,760
			Var	20	15,85	13,180	13,73	
		OS	Yok	7	27,57	22,006	15,57	0,542
			Var	20	19,60	11,731	13,45	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.14.'e göre; kastrasyon duyarlı ve kastrasyon dirençli hasta grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, abirateron asetat tedavisi sırasında eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanımı ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kastrasyon duyarlı grupta eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanan hastalarda ortalama PFS süresi $17,27 \pm 14,67$ ay, OS süresi $20,83 \pm 17,26$ ay iken; kastrasyon dirençli grupta ortalama PFS süresi $15,85 \pm 13,80$ ay ve OS süresi $19,60 \pm 11,73$ ay olarak saptanmıştır. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.15. Enzalutamid ile Eş Zamanlı Antihipertansif Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Süreler	Antihipertansif Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Enzalutamid	PFS	Yok	45	18, 62	16, 518	57, 59	0, 181
		Var	60	14, 72	13, 953	49, 56	
	OS	Yok	45	24, 51	17, 635	60, 62	0,026
		Var	60	18, 83	17, 486	47, 28	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.15.'e göre; enzalutamid tedavisi alan hastalarda eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanımı ile sağkalım parametreleri değerlendirildiğinde, antihipertansif kullanan grupta ortalama PFS süresi $14,72 \pm 13,95$ ay, kullanmayan grupta $18,62 \pm 16,52$ ay olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,181$). Buna karşın, medyan genel sağkalım açısından antihipertansif kullanan grupta ortalama OS $18,83 \pm 17,49$ ay, kullanmayan grupta $24,51 \pm 17,63$ ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$). Bu bulgular, enzalutamid tedavisi sırasında eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanan hastalarda medyan genel sağkalımın daha kısa olabileceğini ve bu etkinin olası ilaç-ilâç etkileşimleri veya komorbidite ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Tablo 4.16. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Enzalutamid ile Eş Zamanlı Antihipertansif Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Kastrasyon Durumu	Süreler	Antihiperta nsif Kullanımı	n	$\bar{x}$	Ss	sıra $\bar{x}$	p
Enzalutamid	Kastrasyon Duyarlı	PFS	Yok	29	16,90	17,007	26,31	0,213
			Var	28	20,14	15,829	31,79	
		OS	Yok	29	23,21	16,802	30,72	0,424
			Var	28	20,29	15,897	27,21	
	Kastrasyon Dirençli	PFS	Yok	16	21,75	15,627	32,44	0,005
			Var	32	9,97	10,120	20,53	
		OS	Yok	16	26,88	19,390	30,97	0,023
			Var	32	17,56	18,928	21,27	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.16.'ya göre; enzalutamid tedavisi sırasında eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanımının kastrasyon durumuna göre sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde, kastrasyon duyarlı grupta PFS ve OS süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Buna karşın, kastrasyon dirençli grupta eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanan hastalarda hem progresyonsuz sağkalım ($9,97 \pm 10,12$ ay) hem de medyan genel sağkalım ($17,56 \pm 18,93$ ay) anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (PFS için $p = 0,005$; OS için $p = 0,023$). Bu bulgular, enzalutamid tedavisi sırasında antihipertansif ilaç kullanımının özellikle kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında sağkalım üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermektedir.

Tablo 4.17. Abirateron asetat ile Eş Zamanlı PPI Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Süreler	PPI Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Abirateron		Yok	29	17,17	11,282	44,48	0,186
		Var	50	16,00	16,439	37,40	
	PFS						0,827
	Yok	29	20,38	10,881	40,74		
	Var	50	22,00	17,676	39,57		
	OS						

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.17.'e göre; abirateron tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ile sağkalım parametreleri karşılaştırıldığında, PFS süresi PPI kullanan grupta $16,00 \pm 16,44$ ay, kullanmayan grupta $17,17 \pm 11,28$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,186$). Medyan genel sağkalım (OS) açısından da fark anlamlı bulunmamış olup, PPI kullanan hastalarda ortalama OS $22,00 \pm 17,68$ ay, kullanmayan hastalarda $20,38 \pm 10,88$ ay olarak saptanmıştır. ($p=0,827$). Bu bulgular, abirateron tedavisi sırasında eş zamanlı PPI kullanımının progresyonsuz ve medyan genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.18. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Abirateron asetat ile Eş Zamanlı PPI Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Kastrasyon Durumu	Süreler	PPI Kullanımı	n	$\bar{x}$	Ss	sıra $\bar{x}$	p
Abirateron	Kastrasyon Duyarlı	PFS	Yok	23	17,57	11,824	29,70	0,175
			Var	29	15,07	15,250	23,97	
		OS	Yok	23	19,83	11,723	26,35	0,949
			Var	29	22,41	18,623	26,62	
	Kastrasyon Dirençli	PFS	Yok	6	15,67	9,709	15,67	0,559
			Var	21	17,29	18,262	13,52	
		OS	Yok	6	22,50	7,176	15,83	0,521
			Var	21	21,43	16,714	13,48	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.18.'e göre; abirateron asetat tedavisi sırasında eş zamanlı proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendiğinde, kastrasyon duyarlı ve kastrasyon dirençli hasta gruplarında her iki parametre açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu bulgular, PPI kullanımının abirateron asetatın klinik etkinliği üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.19. Enzalutamid ile Eş Zamanlı PPI Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Süreler	PPI Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
	PFS	Yok	37	17,05	15,528	55,23	0,580
		Var	68	16,03	15,051	51,79	
	OS	Yok	37	20,76	17,090	52,91	0,981
		Var	68	21,54	18,130	53,05	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.19.'a göre; enzalutamid tedavisi sırasında eş zamanlı proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendiğinde, PPI kullanan hastalarda PFS $16,03 \pm 15,05$ ay, kullanmayanlarda $17,05 \pm 15,53$ ay olarak saptanmıştır (p=0,580). Medyan genel sağkalım açısından da fark anlamlı değildir; PPI kullanan hastalarda OS $21,54 \pm 18,13$ ay, kullanmayanlarda $20,76 \pm 17,09$ ay saptanmıştır. (p=0,981). Bulgular, PPI kullanımının enzalutamid tedavisinin etkinliğini veya sağkalım sonuçlarını anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermektedir.

Tablo 4.20. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Enzalutamid ile Eş Zamanlı PPI Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Kastrasyon Durumu	Süreler	PPI Kullanımı	n	$\bar{x}$	Ss	sıra $\bar{x}$	p
Enzalutamid	Kastrasyon Duyarlı	PFS	Yok	22	17,77	16,824	28,16	0,761
			Var	35	18,94	16,317	29,53	
		OS	Yok	22	19,00	16,682	25,25	0,176
			Var	35	23,51	16,025	31,36	
	Kastrasyon Dirençli	PFS	Yok	15	16,00	13,908	27,67	0,290
			Var	33	12,94	13,127	23,06	
		OS	Yok	15	23,33	17,935	28,57	0,174
			Var	33	19,45	20,165	22,65	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.20.'e göre;kastrasyon durumuna göre enzalutamid tedavisi sırasında eş zamanlı PPI kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendiğinde, kastrasyon duyarlı grupta PPI kullanan hastalarda ortalama PFS süresi $18,94 \pm 16,32$ ay, OS süresi $23,51 \pm 16,02$ ay olarak belirlenmiş, PPI kullanmayanlarda bu değerler sırasıyla $17,77 \pm 16,82$ ay ve $19,00 \pm 16,68$ ay bulunmuştur ($p>0,05$). Kastrasyon dirençli grupta da benzer şekilde, PPI kullanımı ile PFS ($12,94 \pm 13,13$ vs. $16,00 \pm 13,91$ ay) ve OS ($19,45 \pm 20,17$ vs. $23,33 \pm 17,94$ ay) arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.21. Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Statin Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Süreler	Statin Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Abirateron	PFS	Yok	54	16,19	14,193	39,92	0,962
		Var	25	16,96	16,001	40,18	
	OS	Yok	54	20,78	14,228	39,54	0,792
		Var	25	22,76	18,116	41,00	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.21.'e göre; abirateron asetat tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı statin kullanımı ile sağkalım parametreleri değerlendirildiğinde, PFS süresi statin kullanan hastalarda $16,96 \pm 16,00$ ay, kullanmayan hastalarda $16,19 \pm 14,19$ ay olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,962$). Medyan genel sağkalım statin kullananlarda $22,76 \pm 18,12$ ay, kullanmayanlarda $20,78 \pm 14,23$ ay fark olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,792$). Bulgular, abirateron tedavisi sırasında statin kullanımının sağkalım sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak statin kullanan grupta gözlenen hafif düzeyde uzun sağkalım eğilimi, statinlerin potansiyel antitümöral etkilerinin araştırılmaya değer olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 4.22. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Statin Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Kastrasyon Durumu	Süreler	Statin Kullanımı	n	$\bar{x}$	Ss	sıra $\bar{x}$	p
Abirateron	Kastrasyon Duyarlı	PFS	Yok	37	15,14	11,790	25,92	0,664
			Var	15	18,73	17,978	27,93	
		OS	Yok	37	19,19	12,955	24,91	0,233
			Var	15	26,40	21,084	30,43	
	Kastrasyon Dirençli	PFS	Yok	17	18,47	18,612	14,59	0,615
			Var	10	14,30	12,919	13,00	
		OS	Yok	17	24,24	16,566	15,44	0,218
			Var	10	17,30	11,334	11,55	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.22.'e göre; kastrasyon durumuna göre abirateron tedavisi sırasında eş zamanlı statin kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisi incelendiğinde, kastrasyon duyarlı grupta statin kullanan hastalarda ortalama PFS $18,73 \pm 17,98$ ay, OS $26,40 \pm 21,08$ ay; statin kullanmayanlarda ise PFS $15,14 \pm 11,79$ ay, OS $19,19 \pm 12,96$ ay olarak saptanmıştır ($p>0,05$). Kastrasyon dirençli grupta ise statin kullananlarda PFS $14,30 \pm 12,92$ ay, OS $17,30 \pm 11,33$ ay; statin kullanmayanlarda PFS $18,47 \pm 18,61$ ay, OS $24,24 \pm 16,57$ ay olarak saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.23. Enzalutamid ile Eş Zamanlı Statin Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Süreler	Statin Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Enzalutamid	PFS	Yok	74	17,01	14,100	56,34	0,082
		Var	31	14,90	17,581	45,03	
	OS	Yok	74	22,49	17,414	56,66	0,057 ^(*)
		Var	31	18,35	18,297	44,27	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri, (*): p değeri 0,05'e yakın bir değer almıştır.

Tablo 4.23.'e göre;enzalutamid tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı statin kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendiğinde, statin kullanan grupta PFS $14,90 \pm 17,58$ ay, kullanmayan grupta $17,01 \pm 14,10$ ay olarak saptanmıştır (p=0,082); OS ise statin kullanan grupta $18,35 \pm 18,30$ ay ve kullanmayan grupta $22,49 \pm 17,41$ ay olarak saptanmıştır (p=0,057). Her iki fark da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın değerler göstermektedir. Bu sonuçlar, statin kullanımının enzalutamid tedavisi sırasında sağkalım üzerinde potansiyel bir etkileşim yaratabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 4.24. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Enzalutamid ile Eş Zamanlı Statin Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Kastrasyon Durumu	Süreler	Statin Kullanımı	n	$\bar{x}$	Ss	sıra $\bar{x}$	p
Enzalutamid	Kastrasyon Duyarlı	PFS	Yok	45	17,60	14,868	28,80	0,860
			Var	12	21,83	21,569	29,75	
		OS	Yok	45	21,16	14,477	29,42	0,710
			Var	12	24,08	22,456	27,42	
	Kastrasyon Dirençli	PFS	Yok	29	16,10	13,020	28,14	0,026
			Var	19	10,53	13,364	18,95	
		OS	Yok	29	24,55	21,307	28,28	0,021
			Var	19	14,74	14,632	18,74	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.24.'e göre ; kastrasyon durumuna göre enzalutamid tedavisi sırasında statin kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisi incelendiğinde, kastrasyon duyarlı grupta fark anlamlı saptanmamıştır. (PFS: $21,83 \pm 21,57$ ay vs $17,60 \pm 14,87$ ay; $p=0,860$; OS: $24,08 \pm 22,46$ ay vs $21,16 \pm 14,48$ ay; $p=0,710$). Buna karşın kastrasyon dirençli grupta statin kullanımı ile PFS ($10,53 \pm 13,36$ ay vs $16,10 \pm 13,02$ ay; $p=0,026$) ve OS ($14,74 \pm 14,63$ ay vs $24,55 \pm 21,31$ ay; $p=0,021$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu bulgular, enzalutamid tedavisi sırasında eş zamanlı statin kullanımının özellikle kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri hastalarında hem progresyonsuz hem de medyan genel sağkalım üzerinde olumsuz bir etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 4.25. Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Opioid Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Süreler	Opioid Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Abirateron	PFS	Yok	51	19,73	14,381	47,23	0,000
		Var	28	10,43	13,511	26,84	
	OS	Yok	51	23,45	13,946	44,83	0,011
		Var	28	17,68	17,582	31,20	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.25.'e göre; abirateron asetat tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı opioid kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisi incelendiğinde, opioid kullanan grupta PFS $10,43 \pm 13,51$ ay, kullanmayan grupta $19,73 \pm 14,38$ ay ($p=0,000$); OS ise opioid kullanan grupta $17,68 \pm 17,58$ ay ve kullanmayan grupta $23,45 \pm 13,95$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,011$). Her iki parametre için de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, opioid kullanımının abirateron asetat tedavisi sırasında sağkalımı olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.

Tablo 4.26. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Abirateron asetat ile Eş Zamanlı Opioid Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Kastrasyon Durumu	Süreler	Opioid Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Abirateron	Kastrasyon Duyarlı	PFS	Yok	35	18,31	11,618	30,84	0,003
			Var	17	11,76	16,932	17,56	
		OS	Yok	35	22,17	12,162	29,01	0,086
			Var	17	19,41	21,943	21,32	
	Kastrasyon Dirençli	PFS	Yok	16	22,81	19,198	16,78	0,028
			Var	11	8,36	5,143	9,95	
		OS	Yok	16	26,25	17,346	16,53	0,045
			Var	11	15,00	7,155	10,32	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.26.'ya göre; Abirateron tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında kastrasyon durumuna göre eş zamanlı opioid kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendiğinde; kastrasyon duyarlı grupta opioid kullanan hastalarda PFS $11,76 \pm 16,93$ ay, kullanmayanlarda $18,31 \pm 11,62$ ay olarak saptanmıştır. ($p=0,003$); OS açısından ise opioid kullanmayanlarda ortalama $22,17 \pm 12,16$ ay, kullananlarda $19,41 \pm 21,94$ ay olup, fark anlamlılığa yakın ($p=0,086$) saptanmıştır ($p=0,086$). Kastrasyon dirençli grupta ise opioid kullanan hastalarda PFS $8,36 \pm 5,14$ ay, kullanmayanlarda $22,81 \pm 19,20$ ay saptanmıştır ($p=0,028$) ve OS opioid kullananlarda $15,00 \pm 7,16$ ay, kullanmayanlarda $26,25 \pm 17,35$ ay saptanmıştır, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,045$). Bu bulgular, abirateron asetat tedavisi ile eş zamanlı opioid kullanımının hem kastrasyon duyarlı hem de kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri hastalarında sağkalımı olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.

Tablo 4.27. Enzalutamid ile Eş Zamanlı Opioid Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Süreler	Opioid Kullanımı	n	$\bar{x}$	ss	sıra $\bar{x}$	p
Enzalutamid	PFS	Yok	63	19,62	14,477	63,29	0,000
		Var	42	11,55	15,017	37,56	
	OS	Yok	63	23,35	15,863	60,41	0,002
		Var	42	18,14	19,919	41,88	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.27.'e göre; enzalutamid tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı opioid kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine etkisi değerlendirildiğinde, opioid kullanan grupta PFS süresi $11, 55 \pm 15, 02$ ay, kullanmayan grupta $19, 62 \pm 14, 48$ ay ($p=0,000$); OS süresi ise opioid kullanan grupta $18, 14 \pm 19, 92$ ay ve kullanmayan grupta $23, 35 \pm 15, 86$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,002$). Bulgular, opioid kullanımının enzalutamid tedavisi sırasında hem progresyonsuz hem de medyan genel sağkalımı anlamlı olarak azalttığını göstermektedir.

Tablo 4.28. Kastrasyon Durumuna Bağlı Olarak Enzalutamid ile Eş Zamanlı Opioid Kullanımının, PFS ve OS Değişkeni ile Karşılaştırma Bulguları

Abirateron/ Enzalutamid	Kastrasyon Durumu	Süreler	Opioid Kullanımı	n	$\bar{x}$	Ss	sıra $\bar{x}$	p
Enzalutamid	Kastrasyon Duyarlı	PFS	Yok	41	19,98	15,016	32,44	0,012
			Var	16	14,69	19,448	20,19	
		OS	Yok	41	22,32	15,431	30,20	0,384
			Var	16	20,38	18,765	25,94	
	Kastrasyon Dirençli	PFS	Yok	22	18,95	13,734	31,23	0,002
			Var	26	9,62	11,521	18,81	
		OS	Yok	22	25,27	16,836	31,36	0,002
			Var	26	16,77	20,839	18,69	

n: Sayı, $\bar{x}$: Ortalama, ss: Standart Sapma, sıra $\bar{x}$: Sıra Ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.28.'e göre ; enzalutamid tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında kastrasyon durumuna göre eş zamanlı opioid kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisi incelendiğinde, kastrasyon duyarlı grupta opioid kullanan hastalarda PFS süresi $14,69 \pm 19,45$ ay, kullanmayanlarda $19,98 \pm 15,02$ ay olarak bulunmuş ($p=0,012$), OS farkı anlamlı bulunmamıştır ($p=0,384$). Kastrasyon dirençli grupta ise opioid kullanan hastalarda PFS $9,62 \pm 11,52$ ay, kullanmayanlarda $18,95 \pm 13,73$ ay ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$) ;OS ise opioid kullanan hastalarda $16,77 \pm 20,84$ ay, kullanmayanlarda $25,27 \pm 16,84$ ay olarak saptanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Bu bulgular, enzalutamid tedavisi ile eş zamanlı opioid kullanımının hem kastrasyon duyarlı hem de kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri hastalarında sağkalımı olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Prostat kanserinin görülme sıklığı yaşla birlikte belirgin biçimde artmaktadır. Vakaların büyük çoğunluğu 65 yaş üzeri erkeklerde görülmektedir ve hastalığın medyan tanı yaşı 66'dır. (2).

Xie ve arkadaşları tarafından 481 hasta üzerinde yapılan çalışmada, medyan tanı yaşı 72 olarak saptanmıştır (100). Song D. tarafından 2929 hasta üzerinde yapılan çalışmada, medyan tanı yaşı 70 ± 8 yıl olarak saptanmıştır (101). Çalışmamıza dahil edilen 184 hastanın medyan tanı yaşı 68 yıl idi (min: 45, maks: 86).

Kamitani ve arkadaşlarının Gleason derecelendirme grubu 4 veya 5 olan 176 hasta ile yapmış olduğu çalışmada, Grade group 5 olan hastalarda 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım % 20'ye düşerken, Grade group 4 olan hastalarda bu oran % 59'dur (102).

Çalışmamızda ise tanı anı Gleason Grade dağılımı incelendiğinde, 5 (% 2,7) hastada 3+3 (Grade Group 1), 15 (% 8,2) hastada 3+4 (Grade Group 2), 33 (% 17,9) hastada 4+3 (Grade Group 3), 38 (% 20,7) hastada 4+4 (Grade Group 4) ve 93 (% 50,5) hastada 5+4 veya 5+5 (Grade Group 5) olduğu saptandı. Literatürde Gleason Grade Group sistemi skoru yüksek olan prostat tanılı hastalarda prognoz riskinin arttığı gösterilmiş olup, çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun yüksek Gleason skoru (≥ 9) grubunda yer alması, çalışmaya dahil edilen popülasyonun ileri evre ve agresif tümör özellikleri taşıdığını göstermektedir.

Prostat kanseri çoğunlukla lokalize hastalık olarak ortaya çıkarken, prostat kanseri olan erkeklerin % 19-74'ünde hastalığın derecesine bağlı olarak 10 yıl içinde metastaz gelişir.

Bubendorf L. ve arkadaşları prostat kanserli 1589 hasta ile yaptığı çalışmada, metastaz dağılımı kemik (% 90), akciğer (% 46), karaciğer (% 25), plevra (% 21) ve böbrek üstü bezleri (% 13) tespit edilmiştir (103). Stolzenbach L. ve arkadaşları 6963 metastatik prostat kanserli hasta ile yaptığı çalışmada metastaz oranları kemik (% 84–87), uzak lenf nodu (% 13–14), karaciğer (% 13), akciğer % 9–13), beyin (% 1.4) olarak tespit edilmiştir (104).

Çalışmamıza dahil edilen, 184 hastanın 29'unda (% 15,8) tanı anında metastaz saptanmazken, 155'inde (% 84,2) tanı anında metastaz mevcuttu. Toplam 184 hastada saptanan metastaz odaklarının sayısı 344 olup, hastaların bir kısmında birden fazla organda metastaz saptanmıştır. En sık metastaz bölgesi kemik olup 164 (% 47,7) hastada saptanmıştır. Bunu sırasıyla lenf nodu (% 37,5), akciğer (% 7,8), diğer bölgeler (% 4,7) ve karaciğer (% 2,3) metastazları izlemiştir. Hastaların % 89,1'inde kemik, % 70,1'inde lenf nodu, % 14,7'sinde akciğer, % 8,7'sinde diğer bölgeler (beyin, adrenal bez, cilt veya nadir organlar) ve % 4,3'ünde karaciğer metastazı mevcuttu. Bulgular, prostat kanserinde metastatik yayılımın öncelikle kemik ve lenfatik sistem yoluyla gerçekleştiğini ve çoklu organ tutulumunun ileri evre olgularda sık görüldüğünü göstermektedir. Çalışmamız, yapılan klinik çalışmalar ve literatür ile benzerlik göstermektedir.

Halabi S. ve arkadaşları tarafından yapılan 6390 mCSPC hastasının dahil edildiği meta-analizde, radyografik progresyonsuz sağkalım (rPFS) ortalama 2,4 yıl, medyan genel sağkalım (OS) ise 4,3 yıl olarak saptanmıştır (105).

Chowdhury S. ve arkadaşları tarafından 16 ülkede yürütülen çok merkezli prospektif çalışmada (n=1874), metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mCRPC) hastalarının birinci basamak tedavilerinde abirateron, enzalutamid ve dosetakselin karşılaştırmalı etkinliği incelenmiştir. Medyan genel sağkalım (OS) süreleri sırasıyla abirateron 27,1 ay, enzalutamid 27,1 ay ve dosetaksel 27,9 ay olarak saptanmıştır (106).

Tashkandi E. tarafından yapılan çalışmada, 2016–2023 yılları arasında 102 mCSPC metastatik hastası incelenmiş olup birinci basamakta tedavide en çok abirateron (% 43) ve enzalutamid (% 43) kullanılmıştır ve medyan genel sağkalım 24 ay olarak saptanmıştır (107).

Çalışmamızda, dahil edilen metastatik prostat kanseri tanılı yeni nesil androjen reseptör blokerleri (abirateron asetat veya enzalutamid) kullanan 184 hastanın progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi ortalama $16,41 \pm 14,92$ ay olarak saptandı. Medyan genel sağkalım (OS) süresi ise ortalama $21,33 \pm 16,73$ ay olarak saptandı. Bu bulgular, metastatik prostat kanseri hastalarında progresyonun genellikle ilk iki yıl içinde geliştiğini göstermektedir.

Metastatik prostat kanseri; kastrasyon duyarlı ve dirençli iki ana grup olarak sınıflandırılıp olup tedavi algoritmaları geliştirilmiştir. Prostat kanser hücrelerinde androjen reseptörü eksprese edilmektedir ve androjen reseptörlerinin prostat kanserinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir role sahiptir.

Çalışmamızda, 184 hastanın metastaz anındaki kastrasyon durumları incelendiğinde, 109 (% 59,2) hastanın kastrasyon duyarlı, 75 (% 40,8) hastanın ise kastrasyon dirençli evrede olduğu saptandı. Bu bulgu, hasta grubunun önemli bir kısmının metastaz anında androjen baskılama tedavisine duyarlı olmakla birlikte, ileri evre ve tedaviye refrakter olguların da yüksek oranda bulunduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda, metastatik prostat kanseri tanılı 184 hastanın 79'u (% 42,9) abirateron asetat, 105'i (% 57,1) enzalutamid tedavisi almıştır. Enzalutamid kullanım oranının abirateron asetata göre daha yüksek olması, bu ajanın metastatik prostat kanseri tedavisinde daha sık tercih edilmesi ve son yıllarda klinik uygulamalarda steroid kullanımı gerekmediğinden öncelikli olarak kullanılmaya başlanması ile ilişkilendirilebilir. Bu bulgu, çalışmaya dahil edilen hasta grubunda tedavi eğilimlerinin güncel kılavuzlarla uyumlu olduğunu göstermektedir.

COU-AA-301 çalışması çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışması olup dosetaksel tedavisinden sonra progresyon gösteren 1195 mCRPC'li hastadan 797'si rasgele abirateron + prednizon (abirateron grubu) ve 398'i plasebo + prednizon (plasebo grubu) alacak şekilde atanmıştır. 20,2 aylık median takipte (IQR 18,4-22,1), abirateron grubu için median genel sağkalımın 15, 8 ay (95% CI 14,8-17,0), plasebo grubunda ise 11,2 ay (10,4-13,1) olduğu görülmüştür (hazard ratio [HR] 0.74, 95% CI 0.64-0.86; $p < 0.0001$). Medyan PSA progresyon süresinin ve radyolojik progresyonsuz sağkalım süresinin abirateron grubunda plaseboya kıyasla daha uzun olduğu görülmüştür. COU-AA-301 çalışmasının sonucunda abirateron asetatın, dosetaksel tedavisinden sonra progresyon gösteren mCRPC'li hastalarda genel sağkalımı önemli ölçüde uzattığı görülmüştür (108).

COU-AA-302 çalışmasında ise kemoterapi almamış mCRPC hastalarında abirateron asetat +prednizon tedavisinin medyan genel sağkalım süresini 30,3 aydan 34,7 aya; progresyonsuz sağkalımı ise 8,3 aydan 16,5 aya uzattığı gösterilmiştir. (77).

LATITUDE faz III çalışmasında, mCSPC hastalarında ADT+abirateron asetat tedavisinin plaseboya göre medyan genel sağkalım süresini 36,5 aydan 53,3 aya ;progresyonsuz sağkalımı ise 14,8 aydan 33 aya uzattığı gösterilmiştir (109).

Abirateron asetat tedavisinin metastatik prostat kanseri hastalarında hem medyan genel sağkalım (OS) hem de progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi anlamlı şekilde arttığı literatürde gösterilmiştir.Çalışmamızda, metastatik prostat kanseri tanıli abirateron asetatin tedavisi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım $16,43 \pm 14,69$ ay, medyan genel sağkalım $21,41 \pm 15,47$ ay olarak saptanmıştır.

Abirateron asetatin CYP17 inhibe etmesi sonucunda androjen sentezinde belirgin azalma, buna karşın mineralokortikoid üretiminde artış meydana gelir. Bu durum, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasına ve hipertansiyon, hipokalemi, ödem gibi yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle abirateron asetat tedavisi genellikle prednizon veya prednizolon ile kombine edilerek uygulanır; böylece adrenokortikotropik hormon aşırı salınımı baskılanır (72).

COU-AA-301 ve COU-AA-302 çalışmalarının ikincil analizi sonucunda, ACE inhibitörü (ACEI) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli (mCRPC) hastalarında abirateron asetat tedavisi ile OS (16,4 vs 14,2 ay, $p<0.001$) ve PFS (3,1 vs 2,9 ay, $p=0.002$) anlamlı olarak artmıştır. Çok değişkenli analizde ölüm riski % 28, progresyon riski % 19 azalmıştır (HR OS 0.72; HR PFS 0.81) (110).

Lam B. ve arkadaşları tarafından 142 metastatik prostat kanserli hastada yapılan retrospektif çalışmada, % 43,7 hipertansiyon ve % 28,2 yüksek dereceli hipertansiyon saptanmıştır. Antihipertansif tedavi alan hastalarda kan basıncı daha iyi kontrol edilirken, multidisipliner antihipertansif yaklaşımın abirateron tedavisinde komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (111).

Sternberg C. ve arkadaşları tarafından 2314 mCRPC hastada yapılan retrospektif çalışmada, hipertansiyon % 4 oranında saptanmıştır. Bu çalışmada etkin antihipertansif tedavi uygulanan hastalarda kan basıncı kontrolünün abirateron tedavisinin yan etkilerini azaltarak tedavi süresini uzattığını gösterilmiştir (112).

Abirateron asetat tedavisi sırasında eş zamanlı antihipertansif (özellikle ACEI/ARB) ilaç kullanımı metastatik prostat kanseri hastalarında hem medyan genel

sağkalım (OS) hem de progresyonsuz sağkalım (PFS) süresini anlamlı şekilde arttığı literatürde gösterilmiştir.

Çalışmamızda, abirateron asetat tedavisi alan hastalarda eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanan grupta ortalama PFS süresi $16,70 \pm 13,97$ ay, kullanmayan grupta ise $15,97 \pm 16,09$ ay olarak saptandı ($p=0,579$). Medyan genel sağkalım (OS) açısından da benzer şekilde, antihipertansif ilaç kullanan grupta ortalama OS $20,34 \pm 15,16$ ay, antihipertansif ilaç kullanmayan grupta $23,24 \pm 16,09$ ay saptandı. ($p=0,390$). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bulgular, abirateron asetat tedavisi sırasında eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanımının progresyonsuz sağkalım ve medyan genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Proton pompa inhibitörleri (PPI'lar), ileri yaş hastalarda sık görülen gastroözofageal reflü hastalığı veya peptik ülser gibi komorbid durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metastatik prostat kanseri hastalarının büyük bir kısmı çoklu ilaç tedavisi (polifarmasi) almakta olup, bu durum androjen reseptör blokerleri ile klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri riskini artırmaktadır. PPI'lar, özellikle omeprazol ve esomeprazol, CYP2C19 inhibitörleri ve P-glikoprotein substratları oldukları için, aynı metabolik yolu kullanan ajanların farmakokinetiğini değiştirebilir. Abirateron asetat CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 üzerinden metabolize olduklarından, bu ilaçlarla birlikte kullanıldığında PPI'ların farmakokinetik profillerinde değişikliğe yol açarak biyoyararlanımı azaltabilir veya artırabilir (113).

Klinik açıdan bu etkileşimler, hem antiandrojenik etkinlikte azalma hem de asit baskılayıcı tedavide yetersizlik ile sonuçlanabilir. Tanegashima ve ark. (2024) tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada, PPI kullanan metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında abirateron asetat ve enzalutamid tedavisine yanıt oranlarının anlamlı biçimde azaldığı, bunun muhtemelen mide pH'ındaki artış nedeniyle ilacın çözünürlüğünün azalmasından kaynaklandığı rapor edilmiştir (114). Abirateron asetat, asidik ortamda çözünürlüğü yüksek bir ilaç olduğundan, mide pH'sını artıran PPI'lar ilacın oral biyoyararlanımını % 50'ye kadar azaltabilir (75).

LATITUDE, COU-AA-301 ve COU-AA-302 çalışmalarının birleşik post-hoc analizinde, PPI kullanan hastalarda medyan genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz

sağkalım (PFS) değerleri anlamlı derecede düşük bulundu. PPI kullanan grupta kısıtlı ortalama genel sağkalım süresi (RMOST) farkı $-4,2$ ay ve kısıtlı ortalama ilerleme içermeyen sağkalım süresi (RMPFST) farkı $-3,5$ ay olarak hesaplandı. Özellikle abirateron + prednizon alanlarda bu olumsuz etki belirgindi, ancak yalnızca ADT alanlarda fark saptanmadı (115).

Hamilton R. ve arkadaşları 14 farklı eşzamanlı ilaç kullanımını (PPI dahil) incelediği çalışmada, PPI kullanımının abirateronun medyan genel sağkalım faydasını zayıflatabileceği yönünde bir eğilim saptanmıştır. Özellikle yüksek doz veya uzun süreli PPI kullananlarda medyan genel sağkalımın 3–5 ay kısaldığı saptanmıştır (116).

Roy S. ve arkadaşlarının (2023) yaptığı çalışmada, 1135 metastatik prostat kanseri tanıli hastada abirateron tedavisi sırasında PPI dahil 7 ilaç sınıfının etkisi incelenmiştir. PPI kullanımının medyan genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır ($p>0.05$) (117) .

Abirateron asetat tedavisi ile eş zamanlı PPI kullanımı, özellikle uzun süreli veya gereksiz kullanımda hem medyan genel sağkalımı (OS) hem de progresyonsuz sağkalımı (PFS) olumsuz etkilediği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda ise sağkalım üzerine istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda, abirateron tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı ile sağkalım parametreleri karşılaştırıldığında, PFS süresi PPI kullanan grupta $16,00 \pm 16,44$ ay, kullanmayan grupta $17,17 \pm 11,28$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,186$). Medyan genel sağkalım (OS) açısından da fark anlamlı bulunmamış olup, PPI kullanan hastalarda ortalama OS $22,00 \pm 17,68$ ay, kullanmayan hastalarda $20,38 \pm 10,88$ ay olarak saptanmıştır. ($p=0,827$). Bu bulgular, abirateron tedavisi sırasında eş zamanlı PPI kullanımının progresyonsuz ve medyan genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Çalışmamız, sağkalım üzerine istatistiksel olarak fark saptanmayan klinik çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Metastatik prostat kanseri hastalarının büyük bir kısmı çoklu ilaç tedavisi (polifarmasi) almakta olup androjen reseptör blokerleri ile klinik olarak anlamlı ilaç-ilâç etkileşimleri riskini artırmaktadır. Statinler, özellikle lipofilik özellikte olan atorvastatin, simvastatin ve lovastatin, karaciğerde CYP3A4 aracılığıyla metabolize

edilir. Abirateron CYP2D6 ve CYP2C8 inhibitörüdür. Abirateron asetat tedavisi sırasında CYP2D6 inhibisyonu, rosuvastatin veya pitavastatin dışındaki statinlerde miyotoksisite riskini artırabilir (113).

Bununla birlikte, statinlerin androjen sentezini dolaylı olarak baskılaması ve sterol biyosentez yolunu inhibe etmesi nedeniyle, teorik olarak antiandrojen ajanlarla sinergistik etki oluşturabileceği düşünülmektedir. Statinlerin bu potansiyel antitümör etkileri henüz randomize kontrollü çalışmalarda doğrulanmamış olsa da, farmakokinetik etkileşimlerin dikkatli yönetimi sayesinde hem kardiyovasküler hem de onkolojik faydanın optimize edilmesi mümkündür. Harshman L. (2013) derleme makalesinde, abirateron asetat ve statinlerin teorik sinerji etki oluşturabileceği belirtilmiştir. Ancak klinik sağkalım verileri net değildir (118).

Boegemann M . ve arkadaşlar tarafından yapılan çalışmada, 108 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastası (21'i statin kullanan) incelenmiştir. Statin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında progresyonsuz sağkalım (9 vs. 10 ay; $p=0.97$) ve medyan genel sağkalım (14 vs. 18 ay $p=0.77$) açısından fark saptanmamıştır (119).

COU-AA-301 çalışması çift kör, plasebo kontrollü bir faz III çalışmasının alt analizlerinde statin kullanımı medyan genel sağkalım üzerinde bağımsız belirleyici faktör olarak bulunmamıştır (108).

Yapılan çalışmalarda, abirateron asetat ile birlikte statin kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda, abirateron asetat tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı statin kullanımı ile sağkalım parametreleri değerlendirildiğinde, PFS süresi statin kullanan hastalarda $16,96 \pm 16,00$ ay, kullanmayan hastalarda $16,19 \pm 14,19$ ay olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,962$). Medyan genel sağkalım statin kullananlarda $22,76 \pm 18,12$ ay, kullanmayanlarda $20,78 \pm 14,23$ ay fark olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,792$). Bulgular, abirateron tedavisi sırasında statin kullanımının sağkalım sonuçları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak statin kullanan grupta gözlenen hafif düzeyde uzun sağkalım eğilimi, statinlerin potansiyel antitümöral etkilerinin araştırılmaya değer

olabileceğini düşündürmektedir.Çalışmamız, yapılan klinik çalışmalar ve literatür ile benzerlik göstermektedir.

Metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan androjen reseptör blokerleri ile opioid analjezikler klinik pratikte sıklıkla birlikte kullanılmaktadır. Bu kombinasyonlar, özellikle CYP450 enzim sistemi üzerinden metabolize olan ajanlarda önemli farmakokinetik etkileşimlere yol açabilir. Abirateron asetat, CYP2D6 inhibitörü olarak görev yapar ve kodein veya tramadol gibi CYP2D6 aracılığıyla aktif metabolitlerine dönüşen ilaçların analjezik etkisini azaltabilir. CYP2C8 substratı olan abirateron asetat, metadon ile birlikte kullanıldığında karşılıklı metabolik inhibisyona yol açabilir. Bu durum, metadon düzeylerinde artışa ve buna bağlı QT uzaması, sedasyon ve solunum depresyonu riskine neden olabilir (120). Bu nedenle abirateron kullanan hastalarda metadon yerine uygun opioid (oksikodon veya morfin) tercih edilmesi daha güvenlidir.

COU-AA-302 çalışmasında, abirateron asetat alan grupta opioid başlama süresi 33,4 ay, plasebo grubunda ise 23,4 ay olarak bulunmuştur (HR 0.70; p<0.001). Çalışma sonucunda, abirateronun ağrı kontrolünü iyileştirerek opioid ihtiyacını geciktirdiğini gösterilmiştir (77).

COU-AA-301 çalışmasında opioid kullanan mCRPC hastalarında (n=228), abirateron asetat + prednizon, plaseboya göre OS'yi 11,8 aydan 15,8 aya uzatmıştır (HR 0.74; p<0.001). Opioid kullanmayan hastalarda ise OS 19,2 ay bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda opioid kullanan hastalar, abirateron asetata daha az yanıt verdiği saptanmıştır (108).

Crawford ve arkadaşları (2017) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, tedavi başlangıcında opioid kullanımının tedavi yanıt oranlarını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda, opioid kullanımının metastatik prostat kanseri hastalarında bağımsız bir prognostik faktör olabileceği ve sağkalım üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği ortaya konulmuştur (121) .

Literatürde bildirilen çalışmalar, abirateron asetat tedavisi sürecinde opioid kullanımı olmayan hastalarda, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) sürelerinin anlamlı düzeyde daha uzun olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular, opioid kullanımının tedavi yanıtı ve sağkalım üzerinde olumsuz prognostik etkiye sahip olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, abirateron asetat tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı opioid kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisi incelendiğinde, opioid kullanan grupta PFS $10,43 \pm 13,51$ ay, kullanmayan grupta $19,73 \pm 14,38$ ay ($p=0,000$); OS ise opioid kullanan grupta $17,68 \pm 17,58$ ay ve kullanmayan grupta $23,45 \pm 13,95$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,011$). Her iki parametre için de fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar, opioid kullanımının abirateron asetat tedavisi sırasında sağkalımı olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir. Çalışmamız, yapılan klinik çalışmalar ve literatür ile benzerlik göstermektedir.

Aynı zamanda çalışmamızda, abirateron asetat tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında kastrasyon durumuna göre eş zamanlı opioid kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendiğinde; kastrasyon duyarlı grupta opioid kullanan hastalarda PFS $11,76 \pm 16,93$ ay, kullanmayanlarda $18,31 \pm 11,62$ ay olarak saptanmıştır. ($p=0,003$); OS açısından ise opioid kullanmayanlarda ortalama $22,17 \pm 12,16$ ay, kullananlarda $19,41 \pm 21,94$ ay olup, fark anlamlılığa yakın ($p=0,086$) saptanmıştır ($p=0,086$). Kastrasyon dirençli grupta ise opioid kullanan hastalarda PFS $8,36 \pm 5,14$ ay, kullanmayanlarda $22,81 \pm 19,20$ ay saptanmıştır ($p=0,028$) ve OS opioid kullananlarda $15,00 \pm 7,16$ ay, kullanmayanlarda $26,25 \pm 17,35$ ay saptanmıştır, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,045$). Bu bulgular, abirateron asetat tedavisi ile eş zamanlı opioid kullanımının hem kastrasyon duyarlı hem de kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri hastalarında sağkalımı olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.

Enzalutamid, ikinci kuşak, steroid yapısında olmayan bir androjen reseptör (AR) sinyal inhibitörüdür ve metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Moleküler olarak androjen reseptörünü (AR) çok yönlü bloke ederek hücre proliferasyonunu durdurur ve tümör apoptozunu tetikler (78).

AFFIRM çalışmasında, docetaksel sonrası dönemde enzalutamid medyan genel sağkalımı süresi 18,4 ay iken plasebo grubunda 13,6 ay idi. Enzalutamidin plaseboya üstünlüğü tüm ikincil son noktalar açısından gösterilmiştir; PSA düzeyinde % 50 veya daha fazla azalma radyografik progresyonsuz sağkalım (rPFS) ($8,3$ vs

2,9 ay; HR 0.40 ;P <0,001).Çalışma sonucunda enzalutamid kemoterapi sonrası mCRPC hastalarında hem OS hem PFS'yi uzattığı saptanmıştır (83).

PREVAIL çalışmasında; kemoterapi öncesi hastalarda rPFS, enzalutamid kolunda 20,0 ay (95% GA 18,9-22,1) ve plasebo kolunda 5,4 ay (95% GA 4,1-5,6) idi. Medyan genel sağkalım, enzalutamid kolunda 35,3 ay (95% GA 32,2 - henüz ulaşamadı) ve plasebo kolunda 31,3 ay (95% GA 28,8-34,2) idi. Çalışma sonucunda enzalutamid kemoterapi öncesi dönemde mCRPC hastalarında OS ve PFS'yi uzattığı saptanmıştır (84).

ARCHES faz III çalışmasında; mCSPC tanılı hastalarda ADT'ye enzalutamid eklenmesi, plasebo artı ADT ile karşılaştırıldığında radyografik hastalık ilerlemesi veya ölüm riskini % 61 oranında anlamlı şekilde azalttığı (HR 0,39 p<, 001) saptanmıştır (122).

Enzalutamid tedavisinin metastatik prostat kanseri hastalarında hem medyan genel sağkalım (OS) hem de progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi anlamlı şekilde arttığı literatürde gösterilmiştir. Çalışmamızda, metastatik prostat kanseri tanılı enzalutamid tedavisi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım $16,39 \pm 15,15$ ay, medyan genel sağkalım $21,27 \pm 17,69$ ay olarak saptanmıştır.

Metastatik prostat kanseri hastalarının büyük bir kısmı çoklu ilaç tedavisi (polifarmasi) almakta olup androjen reseptör blokerleri ile klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri riskini artırmaktadır. Enzalutamid, güçlü CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 indükleyicileri olup, bu enzimlerle metabolize olan antihipertansif tedavide kullanılan kalsiyum kanal blokerleri (amlodipin, verapamil, nifedipin vb.) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (losartan, valsartan vb.) plazma konsantrasyonlarını azaltabilir (81). Aynı zamanda antihipertansif tedavide kullanılan beta-blokerler (metoprolol, propranolol gibi) CYP2D6 ve CYP2C19 üzerinden metabolize olur; enzalutamid bu enzimleri indükleyerek bu ilaçların etkinliğini azaltabilir (75).

Fiala O. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 192 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) hastasında enzalutamid veya abirateron asetat tedavisi sırasında antihipertansif ilaç kullanımının etkisi retrospektif olarak incelenmiştir. Antihipertansif kullanan grupta medyan genel sağkalım (OS) 26,4 ay, kullanmayan grupta 27,9 ay bulunmuş ve fark anlamlı değildir

($p=0.63$). Progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından da anlamlı fark saptanmamıştır (123).

ARCHES çalışmasının alt analizinde, enzalutamid tedavisi alan hastaların radyografik progresyonsuz sağkalımı (rPFS) antihipertansif ilaç kullanan veya kardiyovasküler komorbiditeli gruplarda da benzer şekilde uzamıştır (HR 0.33–0.31). Çalışmanın sonucunda hipertansiyon ve antihipertansif tedavi, enzalutamid etkinliğini etkilemediği göstermiştir (124).

PREVAIL çalışmasında kemoterapi öncesi hastalarda medyan genel sağkalım enzalutamid kolunda 35,3 ay (95% GA 32,2 - henüz ulaşamadı) ve plasebo kolunda 31,3 ay (95% GA 28,8-34,2) idi. Alt grup analizlerinde antihipertansif ilaç kullanan (özellikle ACE inhibitörü veya kalsiyum kanal blokeri kullanan) hastalarda sağkalım sonuçları benzer saptanmıştır (HR 0.77) (84).

Literatürde, enzalutamid tedavisi sürecinde antihipertansif ajanların eş zamanlı kullanımının, metastatik prostat kanseri hastalarında progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkide bulunmadığı ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda, enzalutamid tedavisi alan hastalarda eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanımı ile sağkalım parametreleri değerlendirildiğinde, antihipertansif kullanan grupta ortalama PFS süresi $14,72 \pm 13,95$ ay, kullanmayan grupta $18,62 \pm 16,52$ ay olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,181$). Buna karşın, medyan genel sağkalım açısından antihipertansif kullanan grupta ortalama OS $18,83 \pm 17,49$ ay, kullanmayan grupta $24,51 \pm 17,63$ ay olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026$). Kastrasyon durumuna göre sağkalım üzerine etkisi değerlendirildiğinde, kastrasyon duyarlı grupta PFS ve OS süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Buna karşın, kastrasyon dirençli grupta eş zamanlı antihipertansif ilaç kullanan hastalarda hem progresyonsuz sağkalım ($9,97 \pm 10,12$ ay) hem de medyan genel sağkalım ($17,56 \pm 18,93$ ay) anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (PFS için $p=0,005$; OS için $p=0,023$). Bu bulgular, enzalutamid tedavisi sırasında antihipertansif ilaç kullanımının özellikle kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında sağkalım üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceğini bu etkinin olası ilaç-ilâç etkileşimleri veya komorbidite ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Metastatik prostat kanseri hastalarının büyük bir kısmı çoklu ilaç tedavisi (polifarmasi) almakta olup, bu durum androjen reseptör blokerleri ile klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri riskini artırmaktadır. PPI'lar, özellikle omeprazol ve esomeprazol, CYP2C19 inhibitörleri oldukları için, aynı metabolik yolu kullanan ajanların farmakokinetiğini değiştirebilir. Omeprazol veya pantoprazolün devamlı kullanımı, enzalutamid metabolizmasında görevli CYP2C19 enzimini inhibe ederek bu ilaçların plazma düzeylerini hafifçe artırabilir.

Enzalutamid, CYP2C9 ve CYP2C19'un orta düzeyde indükleyicisidir ve omeprazol (CYP2C19 substratı) ile birlikte kullanıldığında, omeprazolün plazma konsantrasyonunda % 70'lik bir düşüşe yol açtığı gösterilmiştir. Lennep B. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, enzalutamidin CYP3A4, CYP2C9 ve CYP2C19 enzimlerini güçlü biçimde indüklediğini ve aynı zamanda P-glikoprotein (P-gp) inhibitörü olarak hafif etki gösterdiğini görülmüştür. PPI'lar CYP2C19 üzerinden metabolize edilir; bu nedenle enzalutamid ile birlikte kullanıldığında PPI'ların plazma düzeylerinde % 30–40 azalma gözlenmiştir. Klinik olarak bu etkileşim enzalutamid etkinliğini veya sağkalımı olumsuz etkilememiş olduğu görülmüştür (81).

AFFIRM çalışmasında, docetaksel sonrası dönemde enzalutamid genel sağkalımı süresi 18, 4 ay iken plasebo grubunda 13,6 ay idi. Alt grup analizlerinde PPI kullanan hastalarda medyan genel sağkalımı veya progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı fark gözlenmemiştir (83).

Yapılan çalışmalarda enzalutamid ile PPI'ların eş zamanlı kullanımında, medyan genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmalarda farmakokinetik düzeyde ilaç-ilaç etkileşimi gösterilmiş olup, bu durumun enzalutamid etkinliğini etkilemediği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, enzalutamid tedavisi sırasında eş zamanlı proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendiğinde, PPI kullanan hastalarda PFS $16,03 \pm 15,05$ ay, kullanmayanlarda $17,05 \pm 15,53$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,580$). Medyan genel sağkalım açısından da fark anlamlı değildir; PPI kullanan hastalarda OS $21,54 \pm 18,13$ ay, kullanmayanlarda $20,76 \pm 17,09$ ay saptanmıştır. ($p=0,981$). Bulgular,

PPI kullanımının enzalutamid tedavisinin etkinliğini veya sağkalım sonuçlarını anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermektedir. Çalışmamız, yapılan klinik çalışmalar ve literatür ile benzerlik göstermektedir.

Metastatik prostat kanseri hastalarının büyük bir kısmı çoklu ilaç tedavisi (polifarmasi) almakta olup androjen reseptör blokerleri ile klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimleri riskini artırmaktadır. Statinler, özellikle lipofilik özellikte olan atorvastatin, simvastatin ve lovastatin karaciğerde CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir. Enzalutamid CYP3A4'ü güçlü bir şekilde indükler ve CYP3A4 indüksiyonu lipofilik statinlerin metabolizmasını hızlandırarak etkinliğini azaltabilir; bu durum lipid düşürücü etkinin azalmasına yol açabilir. Bu durum göz önünde bulundurularak enzalutamid tedavisi sırasında hidrofilik statinler (pravastatin, rosuvastatin) edilmesi önerilmektedir (81).

Rodríguez-Vida A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada enzalutamid'in lipid metabolizmasıyla etkileşimlerini değerlendirilmiştir. Statinlerin androjen sentezi için gerekli kolesterol prekürsörlerini azalttığı ve bu nedenle enzalutamid ile sinerji etki oluşturabileceği gösterilmiştir (125).

Joshua A. ve arkadaşları tarafından enzalutamid tedavisi alan 6.000'den fazla mCRPC hastasının üç faz III çalışması (AFFIRM, PREVAIL, PROSPER) meta-analizinde, statin kullanan hastalarda genel sağkalım (OS) anlamlı olarak daha uzun bulundu (126).

Gordon, J. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, abirateron veya enzalutamid tedavisi alan 598 mCRPC hastası retrospektif incelendi. Statin kullanan 199 hastada medyan genel sağkalım 20,8 ay, statin kullanmayanlarda medyan genel sağkalım 12,9 ay bulundu ($p < 0.001$). Statin kullanımı, ölüm riskini % 53 oranında azaltmıştır (HR 0.47; 95% CI 0.35–0.63) ve ayrıca ilk 12 haftada PSA'da % 30'dan fazla düşüş olasılığı % 63 artmış olduğu gösterilmiştir (127).

Yapılan çalışmalarda, enzalutamid tedavisiyle eş zamanlı statin kullanımı medyan genel sağkalımı uzattığı saptanmıştır. Çalışmamızda ; enzalutamid tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı statin kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerine etkisi incelendiğinde, statin kullanan grupta PFS $14,90 \pm 17,58$ ay, kullanmayan grupta $17,01 \pm 14,10$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,082$); OS ise statin kullanan grupta $18,35 \pm 18,30$ ay ve

kullanmayan grupta $22,49 \pm 17,41$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,057$). Her iki fark da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anlamlılığa yakın değerler göstermektedir. Bu sonuçlar, statin kullanımının enzalutamid tedavisi sırasında sağkalım üzerinde potansiyel bir etkileşim yaratabileceğini düşündürmektedir.

Aynı zamanda çalışmamızda, kastrasyon durumuna göre enzalutamid tedavisi sırasında statin kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerindeki etkisi incelendiğinde, kastrasyon duyarlı grupta fark anlamlı saptanmamıştır. (PFS: $21,83 \pm 21,57$ ay vs $17,60 \pm 14,87$ ay; $p=0,860$; OS: $24,08 \pm 22,46$ ay vs $21,16 \pm 14,48$ ay; $p=0,710$). Buna karşın kastrasyon dirençli grupta statin kullanımı ile PFS ($10,53 \pm 13,36$ ay vs $16,10 \pm 13,02$ ay; $p=0,026$) ve OS ($14,74 \pm 14,63$ ay vs $24,55 \pm 21,31$ ay; $p=0,021$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu bulgular, enzalutamid tedavisi sırasında eş zamanlı statin kullanımının özellikle kastrasyon dirençli metastatik prostat kanseri hastalarında hem progresyonsuz hem de medyan genel sağkalım üzerinde olumsuz bir etki gösterebileceğini ve bu etkinin olası ilaç-ilâç etkileşimleri veya komorbidite ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Metastatik prostat kanseri tedavisinde opioid analjeziklerde tercih edilmektedir. Eş zamanlı androjen reseptör blokerleri ile kullanıldığında farmakokinetik ilaç -ilaç etkileşimi görülebilir. Enzalutamid güçlü CYP3A4 indükleyicileri olduğundan dolayı fentanil, oksikodon ve metadon gibi CYP3A4 substratı olan opioidlerin metabolizmasını hızlandırarak analjezik etkinliği azaltır. Bu durum opioidlerin analjezik etkinliği azaltarak ağrı kontrolünü zorlaştırır.

Opioidler, Toll-like reseptör 4 üzerinden anjiyogenez ve inflamatuvar sinyalleşmeyi artırarak, tümör büyümesini ve metastatik potansiyeli destekleyebilir. μ -opioid reseptör ve Toll-like reseptör 4 birlikte etkileşerek tümör mikroçevresinde immün toleransı artırmakta ve antitümör yanıtı zayıflatmaktadır. Bu mekanizmaların özellikle uzun süreli opioid kullanımı durumlarında daha belirgin olduğu ve opioid dozuna bağımlı olarak progresyon riskinin arttığı bildirilmiştir (128, 129).

Lenep ve arkadaşları (2024), enzalutamid kullanan prostat kanseri hastalarında fentanil ve metadon metabolizmasının hızlandığını, bu durumun plazma konsantrasyonlarını % 50'nin üzerinde düşürebildiğini bildirmiştir (81).

AFFIRM çalışmasında, docetaksel sonrası dönemde enzalutamid genel sağkalımı süresi 18,4 ay iken plasebo grubunda 13,6 ay idi. Alt analizlerde, opioid kullanan hastalarda sağkalım avantajı daha az belirgin saptanmıştır. Opioid kullanımı, hastalık progresyonu ve kötü performans skoru ile ilişkili bulunmuştur (83).

AFFIRM çalışmasının yaşlı alt grubunda (≥ 75 yaş), opioid kullanımı olanlarda medyan genel sağkalım 14,1 ay, opioid kullanmayanlarda 19,8 ay bulunmuştur. Bu fark, yaş, performans durumu ve metastaz yükü düzeltildikten sonra da istatistiksel olarak anlamlı kalmıştır (HR 1.38; $p=0.01$) (130).

Opioid kullanan hastalar genellikle daha ileri evre hastalık ve daha kötü performans skoruna sahiptir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda medyan genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri daha kısa olduğu saptanmıştır. Ayrıca enzalutamid tedavisi sırasında eş zamanlı opioid kullanımı kötü prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda, enzalutamid tedavisi alan metastatik prostat kanseri hastalarında eş zamanlı opioid kullanımının progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerine etkisi değerlendirildiğinde, opioid kullanan grupta PFS süresi $11,55 \pm 15,02$ ay, kullanmayan grupta $19,62 \pm 14,48$ ay ($p=0,000$); OS süresi ise opioid kullanan grupta $18,14 \pm 19,92$ ay ve kullanmayan grupta $23,35 \pm 15,86$ ay olarak saptanmıştır ($p=0,002$). Bulgular, opioid kullanımının enzalutamid tedavisi sırasında hem progresyonsuz hem de medyan genel sağkalımı anlamlı olarak azalttığını göstermektedir. Çalışmamız, yapılan klinik çalışmalar ve literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Bu çalışma, metastatik prostat kanseri tanılı hastalarda enzalutamid ve abirateron asetat tedavileriyle eş zamanlı olarak kullanılan antihipertansifler, proton pompa inhibitörleri (PPI), statinler ve opioidlerin klinik sonuçlar üzerine etkisini çok yönlü biçimde değerlendiren ulusal düzeydeki klinik araştırmalardan biridir. Araştırmanın güçlü yönlerinden biri, ilaç-ilaç etkileşimlerinin sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini gerçek yaşam verileri üzerinden ortaya koymasındır. Bu yönüyle çalışma, özellikle farmakolojik etkileşimlerin göz ardı edildiği metastatik prostat kanseri tedavilerinde klinik farkındalık oluşturmuştur. Ayrıca hasta grubunun hem

enzalutamid hem de abirateron tedavisi alan bireylerden oluşması, iki farklı androjen reseptör sinyal yolu inhibitörünün karşılaştırmalı değerlendirilmesine olanak tanımış ve sonuçların genellenebilirliğini artırmıştır.

Çalışmanın bir diğer güçlü yönü, çok boyutlu istatistiksel analizlerin uygulanmış olmasıdır. PFS ve OS gibi iki önemli klinik sonucun hem kastrasyon duyarlı hem de kastrasyon dirençli alt gruplarda ayrı ayrı değerlendirilmesi, elde edilen bulguların klinik açıdan derinlemesine yorumlanabilmesini sağlamıştır. Ayrıca, eş zamanlı ilaç gruplarının etkilerinin sadece genel sağkalım üzerinden değil, progresyonsuz sağkalım üzerinden de analiz edilmesi, tedavi yanıtının dinamik olarak değerlendirilmesine imkân vermiştir. Bu yaklaşım, özellikle opioid kullanımının sağkalım üzerindeki olumsuz etkisinin hem istatistiksel hem de klinik anlamda tutarlılığını güçlendirmiştir. Ek olarak, çalışmada ilaç gruplarının farmakokinetik etkileşim potansiyelleri biyolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmiş, sonuçlar literatürle karşılaştırmalı olarak yorumlanmıştır.

Bununla birlikte, çalışmanın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Öncelikle, araştırma retrospektif olduğu için neden-sonuç ilişkisini kesin olarak ortaya koymak güçtür. Ayrıca, opioid kullanan hastaların sayısının diğer ilaç gruplarına göre nispeten düşük olması, bu alt grubun analizinde istatistiksel gücü sınırlamıştır. Hastaların ağrı şiddeti, performans durumu (ECOG skoru) ve komorbidite yükü gibi bazı klinik değişkenlerin retrospektif olarak tam değerlendirilememesi, sağkalım farklarının bir kısmının bu faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İlaç dozları, kullanım süresi ve tedaviye uyum gibi değişkenlerin standartlaştırılamaması da farmakokinetik etkileşimlerin nicel olarak ölçülmesini sınırlandırmıştır.

Çalışmanın önemli kısıtlılıklarından bir diğeri, enzalutamid ve abirateron asetatın Türkiye'deki erişim koşullarına ilişkindir. Her iki ajan da Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği kapsamında geri ödeme onayına tabi olup, yalnızca belirli klinik kriterleri karşılayan, onkoloji konseyince değerlendirilmiş ve tedavi endikasyonu resmi raporla belgelenmiş hastalarda kullanılabilmektedir. Bu durum, ilaca erişimi zorlaştırmakta, tedaviye başlanma süresini uzatabilmekte ve hasta seçiminde heterojenliğe neden olabilmektedir. Ayrıca, bu ilaçların yüksek maliyeti ve sınırlı temin koşulları, bazı hastalarda tedavi sürekliliğini olumsuz etkileyerek gerçek yaşam verilerinde sağkalım sonuçlarının klinik çalışmalardaki

bulgularla birebir örtüşmemesine yol açabilir. Bu bağlamda, çalışmanın sonuçları, Türkiye’deki sağlık sistemine özgü erişim kısıtları dikkate alınarak yorumlanmalıdır.

Son olarak, çalışma tek merkezli olarak yürütülmüş olup, sonuçların farklı popülasyonlarda veya daha geniş çok merkezli kohortlarda doğrulanması gerekmektedir. Bununla birlikte, elde edilen bulgular, özellikle metastatik prostat kanserinde opioid kullanımının sağkalım üzerindeki olumsuz etkisini vurgulaması açısından klinik olarak değerli ve literatüre katkı sağlayıcı niteliktedir. Bu nedenle gelecekte yapılacak prospektif, randomize ve çok merkezli çalışmaların, bu sonuçları desteklemesi ve tedavi protokollerine entegre edilmesi beklenmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, metastatik prostat kanseri tedavisinde enzalutamid ve abirateron asetat tedavisine eşlik eden ilaç gruplarının (antihipertansifler, proton pompa inhibitörleri [PPI], statinler ve opioidler) progresyonsuz sağkalım (PFS) ve medyan genel sağkalım (OS) üzerindeki potansiyel etkileri istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar klinik açıdan anlamlı farklılıklar ortaya koymuştur.

Bulgularımıza göre, antihipertansif, PPI ve statin kullanımının sağkalım parametreleri üzerinde belirgin bir olumsuz etkisi saptanmamıştır. Buna karşın, opioid kullanımı hem abirateron asetat hem de enzalutamid tedavisi sırasında PFS ve OS sürelerini anlamlı düzeyde kısaltmıştır ($p<0,05$). Özellikle kastrasyon dirençli hasta grubunda opioid kullanan bireylerde bu etkinin daha belirgin olduğu görülmüş, bu durumun farmakokinetik etkileşimler ve immünosupresif mekanizmalar ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Antihipertansif, PPI ve statin kullanımının ise sağkalım parametreleri üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı; bu ajanların çoğunlukla güvenle birlikte kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, metastatik prostat kanseri tedavisinde enzalutamid ve abirateron asetat ile birlikte eş zamanlı ilaç kullanımının dikkatle planlanması gerektiği görülmektedir. Ayrıca, bu tedavilerinin güvenli kombinasyonlarının belirlenmesi ve uzun dönem klinik etkilerinin daha geniş hasta serilerinde değerlendirilmesi için ileri prospektif çalışmalar gereklidir. Klinik uygulamada, metastatik prostat kanserli hastalarda tedavi yanıtını optimize edebilmek için multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, et al. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(12):a030361.
3. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-9.
4. Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2019;75(2):285-93.
5. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):152-60.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-33.
7. Harshman LC, Wang X, Nakabayashi M, et al. Statin use at the time of initiation of androgen deprivation therapy and time to progression in patients with hormone-sensitive prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):495-504.
8. Roviello G, Catalano M, Ottanelli C, et al. Castration-resistant prostate cancer with bone metastases: toward the best therapeutic choice. *Med Oncol*. 2022;39(10):145.
9. Giona S. The epidemiology of prostate cancer. *Exon Publ*. 2021:1-15.

10. Beltran H, Antonarakis ES, Morris MJ, et al. Emerging molecular biomarkers in advanced prostate cancer: translation to the clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;36:131-41.
11. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310:644-8.
12. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256-69.
13. Castro E, Eeles R. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl*. 2012;14(3):409-14.
14. Na R, Zheng SL, Han M, et al. Germline mutations in ATM and BRCA1/2 distinguish risk for lethal and indolent prostate cancer and are associated with early age at death. *Eur Urol*. 2017;71(5):740-7.
15. Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. *Front Biosci*. 2006;11(5):1388-413.
16. Kasper JS, Liu Y, Pollak MN, et al. Hormonal profile of diabetic men and the potential link to prostate cancer. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):703-10.
17. Chan JM, Giovannucci EL. Diet: vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):82-6.
18. Parent ME, Désy M, Siemiatycki J. Does exposure to agricultural chemicals increase the risk of prostate cancer among farmers? *McGill J Med*. 2009;12(1):70-7.
19. Vakar-Lopez F. Histopathological evaluation in prostate cancer. In: *Principles and Practice of Urooncology: Radiotherapy, Surgery and Systemic Therapy*. Springer; 2017:169-89.
20. Kristiansen G, Roth W, Helpap B. Grading of prostate cancer. *Pathologe*. 2016;37(4):352-4.

21. Montironi R, Cheng L, Cimadamore A, et al. Narrative review of prostate cancer grading systems: will the Gleason scores be replaced by the Grade Groups? *Transl Androl Urol*. 2021;10(3):1530-44.
22. Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer—An ISUP consensus on contemporary grading. *Histopathology*. 2016;68(4):433-5.
23. Pompe RS, Davis-Bondarenko H, Zaffuto E, et al. Population-based validation of the 2014 ISUP Gleason grade groups in patients treated with radical prostatectomy, brachytherapy, external beam radiation, or no local treatment. *Prostate*. 2017;77(6):686-93.
24. Gupta S, Dubey I, Agarwal V, et al. New perspectives in modified Gleason's grading for prostatic cancer and its comparison with original Gleason's. *J Clin Diagn Res*. 2019;13(1):EC06-EC10.
25. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(4):268-78.
26. Saad F, Pouliot F, Danielson B, et al. Symptom assessment to guide treatment selection and determine progression in metastatic castration-resistant prostate cancer: expert opinion and review of the evidence. *Can Urol Assoc J*. 2018;12(9):415-22.
27. Burbridge C, Randall JA, Lawson J, et al. Understanding symptomatic experience, impact, and emotional response in recently diagnosed metastatic castration-resistant prostate cancer: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3093-101.
28. Carroll PH, Mohler JL. NCCN guidelines updates: prostate cancer and prostate cancer early detection. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5S):620-3.
29. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). 2017.

30. Cornford P, van den Bergh RC, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer—2024 update. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2024;86(2):148-63.
31. Cooperberg MR. AB004. Rational and risk-stratified prostate cancer screening and treatment. *Transl Androl Urol*. 2018;7(Suppl 5):AB004.
32. Waldén M, Aldrimer M, Lagerlöf JH, et al. A head-to-head comparison of prostate cancer diagnostic strategies using the Stockholm3 test, magnetic resonance imaging, and Swedish National Guidelines: results from a prospective population-based screening study. *Eur Urol Open Sci*. 2022;38:32-9.
33. Aslanoğlu A, Saygın H, Öztürk A, et al. Correlation between PSA density and multiparametric prostate MRI in the diagnosis of prostate cancer. *Bull Urooncol*. 2024;23(1):1-6.
34. Vilanova JC, Luna-Alcala A, Boada M, et al. Multiparametric MRI: the role of MRI techniques in the diagnosis, staging and follow up of prostate cancer. *Arch Esp Urol*. 2015;68(3):316-33.
35. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol*. 2019;76(3):340-51.
36. Angileri SA, Di Meglio L, Petrillo M, et al. Software-assisted US/MRI fusion-targeted biopsy for prostate cancer. *Acta Biomed*. 2020;91(Suppl 10):e2020006.
37. Drumm O, Sheehy N, Beddy P, et al. Multiparametric MRI with MRI-US fusion for prostate biopsy: the future of prostate cancer assessment. *Eur Congr Radiol*. 2017.
38. Fine SW. Evolution in prostate cancer staging: pathology updates from AJCC 8th edition and opportunities that remain. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(5):327-32.
39. Spratt D, Cole A, Mehra R, et al. Independent surgical validation of the 2015 prostate cancer grade grouping system: MP79-16. *J Urol*. 2016;195(4):e1040-1.

40. Xu H, Zhu Y, Dai B, et al. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk classification in predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy: a retrospective cohort study in Chinese prostate cancer patients. *Asian J Androl*. 2018;20(6):551-4.
41. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN guidelines® insights: prostate cancer, version 3.2024: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(3):140-50.
42. Gürbüz M, Ürün Y. Changes in metastatic castration sensitive prostate cancer. *Bull Urooncol*. 2021;20(1):1-6.
43. Kwon DHM, Friedlander T. A TITAN step forward: apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 8):S364.
44. Kumar G. LATITUDE: a landmark trial for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer: final overall survival analysis. *Indian J Urol*. 2020;36(1):71-2.
45. Velez MG, Kosiorek HE, Egan JB, et al. Differential impact of tumor suppressor gene (TP53, PTEN, RB1) alterations and treatment outcomes in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(3):479-83.
46. Liao G, Leng Z, Xiao G. Progress of imaging in the diagnosis of bone metastases of prostate cancer. *Int J Radiat Med Nucl Med*. 2016;40(6):464-8.
47. Kobelev M. Prostate cancer lineage plasticity is associated with an altered MYC/MAX cistrome through super-enhancer remodeling [dissertation]. Vancouver: Univ British Columbia; 2024.
48. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, et al. Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39(11):1274-305.

49. Saad F, Aprikian A, Finelli A, et al. 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Can Urol Assoc J*. 2019;13:307-18.
50. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, et al. Updates to advanced prostate cancer: AUA/SUO guideline (2023). *J Urol*. 2023;209(6):1082-90.
51. Andreev DA, Zavyalov A, Govorov A, et al. Castration-resistant prostate cancer: new perspectives in pharmacological treatment. *Russ Med*. 2019;25(1):49-58.
52. Albushra Y. Challenges and questions in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer Med Anticancer Drug*. 2016;1(2):104-8.
53. Jeong JU, Nam TK, Song JY, et al. Favorable prognosis of patients who received adjuvant androgen deprivation therapy after radiotherapy achieving undetectable levels of prostate-specific antigen in high- or very high-risk prostate cancer. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248461.
54. Wirth M, Hakenberg O, Fröhner M. Treatment of locally advanced prostate cancer. *Urologe A*. 2005;44(11):1295-302.
55. Gómez-Aparicio MA, López-Campos F, Lozano AJ, et al. Novel approaches in the systemic management of high-risk prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2023;21(6):e485-94.
56. Sweeney C, Chen YH, Liu G, et al. Long term efficacy and quality of life data of chemohormonal therapy in low and high volume hormone naïve metastatic prostate cancer (E3805 CHAARTED trial). *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 6):vi244.
57. Ratta R, Grassi P, Fucà G, et al. Castration-naïve metastatic prostate cancer: reshaping old paradigms. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(10):879-81.
58. Smani S, DuBois J, Ajjawi I, et al. Advances in current treatment paradigms for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Med*. 2025;14(8):2565.

59. Garje R, Riaz IB, Naqvi SAA, et al. Systemic therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2025;43(2):1-14.
60. Ojeda AV, Ledo MJ, Alvarez-Ossorio JL. Sequencing and combination of agents in castration-resistant prostate cancer. *Arch Esp Urol*. 2018;71(8):711-20.
61. Zhang T, Zhu J, George DJ, et al. Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(4):473-85.
62. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008;26(2):242-5.
63. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54.
64. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2506-18.
65. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(10):1094-108.
66. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2023;41:3339-51.
67. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
68. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-103.

69. Sathekge MM, Lawal IO, Bal C, et al. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol.* 2024;25(2):175-83.
70. Teply BA, Antonarakis ES. The evolving landscape of PARP inhibitors in castration-resistant prostate cancer: a spotlight on treatment combinations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022;15(11):1293-304.
71. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.
72. Goyal J, Antonarakis ES. Clinical evaluation of abiraterone in the treatment of metastatic prostate cancer. *Clin Med Insights Urol.* 2013;7:CMU.S8337.
73. Alex AB, Pal SK, Agarwal N. CYP17 inhibitors in prostate cancer: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2016;8(4):267-75.
74. Cheong EJY, Chin SY, Ng ZW, et al. Unraveling complexities in the absorption and disposition kinetics of abiraterone via iterative PBPK model development and refinement. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(9):1243-61.
75. Del Re M, Fogli S, Derosa L, et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev.* 2017;55:71-82.
76. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
77. Ryan C, Smith M, Fizazi K, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients without prior chemotherapy. *Ann Oncol.* 2014;25:iv255.

78. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009;324(5928):787-90.
79. Gibbons JA, Ouatas T, Krauwinkel W, et al. Clinical pharmacokinetic studies of enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(10):1043-55.
80. Benoist GE, Hendriks RJ, Mulders PF, et al. Pharmacokinetic aspects of the two novel oral drugs used for metastatic castration-resistant prostate cancer: abiraterone acetate and enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:1369-80.
81. Lennep BW, Mack J, Poondru S, et al. Enzalutamide: understanding and managing drug interactions to improve patient safety and drug efficacy. *Drug Saf*. 2024;47(7):617-41.
82. Gibbons JA, de Vries M, Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetic drug interaction studies with enzalutamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(10):1057-69.
83. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
84. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol*. 2017;71(2):151-4.
85. Shen J, Chowdhury S, Agarwal N, et al. Apalutamide efficacy, safety and wellbeing in older patients with advanced prostate cancer from Phase 3 randomised clinical studies TITAN and SPARTAN. *Br J Cancer*. 2024;130(1):73-81.
86. Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, et al. Skin rash following administration of apalutamide in Japanese patients with advanced prostate cancer: an integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study. *BMC Urol*. 2020;20(1):139.

87. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, et al. ARAMIS: efficacy and safety of darolutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol*. 2019;37(Suppl):Abstract 140.
88. Landazuri P, Chamorro N, Cortes B. Medicinal plants used in the management of hypertension. *J Anal Pharm Res*. 2017;5(2):00134.
89. Nyulas K-I, Simon-Szabó Z, Pál S, et al. Cardiovascular effects of herbal products and their interaction with antihypertensive drugs—comprehensive review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6388.
90. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003;63(24):2739-54.
91. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf*. 2014;37(4):201-11.
92. Thjodleifsson B. Treatment of acid-related diseases in the elderly with emphasis on the use of proton pump inhibitors. *Drugs Aging*. 2002;19(12):911-27.
93. Vogiatzi G, Oikonomou E, Siasos G, et al. Statins and inflammation in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2017;23(46):7027-39.
94. Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(3):323-32.
95. Tiwari A, Bansal V, Chugh A, et al. Statins and myotoxicity: a therapeutic limitation. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(5):651-66.
96. Fukuda K. Molecular biological study on structure and function of the opioid receptor. *Masui*. 1996;45(9):1060-6.
97. Przewłocki R, Przewłocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1-3):79-91.

98. DePriest AZ, Puet BL, Holt AC, et al. Metabolism and disposition of prescription opioids: a review. *Forensic Sci Rev.* 2015;27(2):115-45.
99. Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanyl. *Crit Care.* 2008;12(Suppl 3):S5.
100. Xie L-P, Qin J, Zheng X-Y, et al. Age and pathological features of 481 prostate cancer patients. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2005;11(6):428-30.
101. Song D. Pathological characteristics according to age at diagnosis in 2929 men with prostate cancer. *Ann Oncol.* 2016;27:ix181.
102. Kamitani R, Matsumoto K, Kosaka T, et al. Evaluation of Gleason grade group 5 in a contemporary prostate cancer grading system and literature review. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(1):69-75.e5.
103. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000;31(5):578-83.
104. Stolzenbach LF, Rosiello G, Deuker M, et al. The impact of race and age on distribution of metastases in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2020;204(5):962-8.
105. Halabi S, Roy A, Rydzewska L, et al. Radiographic progression-free survival and clinical progression-free survival as potential surrogates for overall survival in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42(9):1044-54.
106. Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, et al. Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: the prostate cancer registry. *Target Oncol.* 2020;15(3):301-15.
107. Tashkandi E. Real-world treatment patterns and survival outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: insights from a retrospective cohort study. *Cancer Manag Res.* 2025;419-28.

- 108.Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983-92.
- 109.Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686-700.
- 110.Zhao J, Cai X, Yang Z, et al. The effect of ACEi/ARB on survival outcome of patients with mCRPC treated with abiraterone. *Am Soc Clin Oncol.* 2024.
- 111.Lam B, Rodgers JE, Muluneh B, et al. Real-world incidence and severity of hypertension caused by abiraterone acetate in patients with metastatic prostate cancer. *Ann Pharmacother.* 2024;58(10):994-1002.
- 112.Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1263-8.
- 113.Bolek H, Yazgan S, Yekedüz E, et al. Androgen receptor pathway inhibitors and drug–drug interactions in prostate cancer. *ESMO Open.* 2024;9(11):103736.
- 114.Tanegashima T, Shiota M, Tsukahara S, et al. Impact of proton pump inhibitors on the efficacy of androgen receptor signaling inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate.* 2024;84(14):1329-35.
- 115.Fukuokaya W, Mori K, Yanagisawa T, et al. Association between concomitant proton pump inhibitor use and survival of patients with metastatic prostate cancer receiving abiraterone acetate: a post-hoc analysis of pooled data from three randomized controlled trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2024;27(3):444-50.

116. Hamilton RJ, Li J, Naini V, et al. Effect of concomitant medication use on outcomes of treatment and placebo arms of the COU-AA-301 and COU-AA-302 studies of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Am Soc Clin Oncol*. 2014.
117. Roy S, Saad F, Wallis CJ, et al. Effect of concomitant medications on treatment response and survival in de novo metastatic prostate cancer: secondary analysis of the LATITUDE study. *Eur J Cancer*. 2024;199:113348.
118. Harshman LC, Taplin ME. Abiraterone acetate: targeting persistent androgen dependence in castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther*. 2013;30:727-47.
119. Boegemann M, Schlack K, Fischer AK, et al. Influence of statins on survival outcome in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161959.
120. Boujonnier F, Lemaitre F, Scailteux LM, et al. Pharmacokinetic interactions between abiraterone, apalutamide, darolutamide or enzalutamide and antithrombotic drugs: prediction of clinical events and review of pharmacological information. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(4):757-67.
121. Crawford ED, Higano CS, Shore ND, et al. Treating patients with metastatic castration resistant prostate cancer: a comprehensive review of available therapies. *J Urol*. 2015;194(6):1537-47.
122. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-86.
123. Fiala O, Hošek P, Korunková H, et al. Concomitant antihypertensive medication and outcome of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving enzalutamide or abiraterone acetate. *Cancer Med*. 2024;13(1):e6853.

124. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, et al. Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses. *J Urol.* 2021;205(5):1361-71.
125. Rodriguez-Vida A, Galazi M, Rudman S, et al. Enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2015;3325-39.
126. Joshua AM, Armstrong A, Crumbaker M, et al. Statin and metformin use and outcomes in patients with castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide: a meta-analysis of AFFIRM, PREVAIL and PROSPER. *Eur J Cancer.* 2022;170:285-95.
127. Gordon JA, Buonerba C, Pond G, et al. Statin use and survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone or enzalutamide after docetaxel failure: the international retrospective observational STABEN study. *Oncotarget.* 2018;9(28):19861.
128. Zhou Y, Li W, Chen Y, et al. Research progress on the impact of opioids on the tumor immune microenvironment. *Mol Clin Oncol.* 2025;22(6):53.
129. Giakomidi D, Bird MF, Lambert DG. Opioids and cancer survival: are we looking in the wrong place? *BJA Open.* 2022;2:100010.
130. Sternberg C, De Bono J, Chi K, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol.* 2014;25(2):429-34.

