

İleri evre prostat kanserinde güncel semptomatik tedavi

An update on palliative therapy in advanced prostate cancer

Dr. Kaan Özdedeli, Dr. Uğur Kuyumcuoğlu
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Edirne

ÖZET

İleri evre prostat kanseri progresif seyirli, hasta ve yakın çevresi açısından gerek fiziksel gerek emosyonel birçok soruna yol açabilen, hastayı düşükün hale getiren bir hastalıktır. Bu durum hastalığın seyrinde ortaya çıkan komplikasyonlar ve uygulanan tedavi ile de ilişkili olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu dönemde ortaya çıkan ağrı, kemiğe ait komplikasyonlar, sıcak basması ve düşüklük, üriner ve gastrointestinal sorunlar ile beraber emosyonel sorunlar da hastanın hayatının son döneminde hastalık seyrini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Son yıllarda semptomatik tedavinin hastalığın primer tedavisi kadar önemli olduğu kabul edilerek bu tedavinin erken ve primer tedavi ile birlikte yapılması önem kazanmıştır. Kompleksitesi ve sağlık sistemi ile ilişkili nedenler ile kanıta dayalı veri toplama sorunlarının olduğu bu dönemde multidisipliner yaklaşım esas alınarak; eğitim, iletişim, periyodik olarak yaşam kalitesinin sorgulanması ve emosyonel destek de semptomatik bakım kapsamına mutlaka alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: prostat, kanser, palyatif tedavi, komplikasyonlar, kastrasyon dirençli

İletişim (✉): kuyumcuogur@yahoo.com

ABSTRACT

Advanced prostate cancer is a progressive and debilitating disease which may lead to complex physical and emotional complications due to disease's progression and treatment morbidities. Physical complications like pain, skeletal complications, hot flushes, fatigue, gastrointestinal and lower urinary dysfunction as well as the emotional problems may result in severe alterations in disease progression and QoL parameters. Current approach favors an early and more meticulous palliative care, along with the primary treatment of the disease. Multidisciplinary treatment must be the choice in this stage of the disease which lacks significant evidence based data due to its complex symptomatology and deficiencies in current health systems. Patient's education, communication, emotional support and periodical monitoring of quality of life are important issues that have to be included necessarily in advanced prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, palliative therapy, complications, castration resistant

Prostat kanseri erkeklerin en sık karşılaştığı medikal problemlerden birini oluşturmaktadır. Avrupa'da 1000 erkekte 214 vaka ile akciğer ve kolorektal kanserleri geride bırakmakla beraber, erkek kanser ölümlerinde akciğer kanserinin hemen ardından gelmektedir (1). Ülkemizde de Orta Avrupa ülkelerine yakın bir sıklıkla, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir (2).

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri döneminin ortaya çıkmasıyla birlikte hastaların ortalama yaşam beklentisi değişik çalışmalarda 12.2 ile 21.7 ay arasındadır (3). Prostat kanserinin daha erken evrelerindeki tedavi opsiyonlarının çeşitliliği ve başarılarının yerini nerede ise kaçınılmaz ölüm hissi ve çaresizliğe bıraktığı bu dönemde hastalar, aileleri ve klinisyenler için daha farklı ve zor bir dönem başlamıştır.

Palyatif tedavi kavramı değişik anlamlar ifade edebilen, aslına bakıldığında muğlak bir kavramdır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2002 yılında yapılan palyatif bakım tanımı; yaşamı tehdit eden hastalıklardan kaynaklanan sorunlar ile karşılaşan hastada ve yakınlarında başta ağrı olmak üzere tüm fiziksel, psikososyal ve ruhsal sorunların

“Hastanın tedavi beklentilerinin mümkün olabildiğince hekim beklentilerini aşmaması (bu noktada hastaya doğru bilgi verilmesi ve hastanın eğitilmesi çok önemlidir) ve doğru tedavi ile semptomların mümkün olabildiği kadar kontrol altına alınması temel prensiplerdir.”

erken tespit edilerek ve etkili değerlendirmeler yapılarak önlenmesi veya giderilmesi ile birlikte yaşam kalitesini arttıran bir yaklaşım olarak ifade edilmiştir (4). Ülkemizden daha gelişmiş sağlık sistemine sahip ülkelerde bile palyatif tedavi yakın zamana kadar agresif tedaviye alternatif, sadece hastanede uygulanan hospis (terminal dönem hasta bakımı) ve rahat ölüm sağlama misyonuna sahip bir tedavi

“Ağrı ileri prostat kanserinin en sık karşılaşılan semptomudur. Büyük oranda kemik metastazları nedeni ile oluşsa da hastalığın çok boyutlu kompleks yapısı nedeni ile direkt etkeni belirlemek zor olabilir.”

şekli iken, yıllar içinde onkolojik tedavideki standartların yükselmesi ile daha aktif bir konuma yerleşmiştir. Palyatif tedavi ‘malign’ hastalığın herhangi bir döneminde primer hastalık tedavisine destek olarak uygulandığında hastaların yaşam kalitesinde, genel durum ve ruh halinde hatta sağkalım açısından bile daha iyi sonuçlar sağlamıştır (5-7).

Bu derlemede ileri evre prostat kanser tedavisinde semptomatik tedavi güncel veriler eşliğinde incelenmiştir.

Palyatif tedavi prensipleri

İleri evre prostat kanserinin seyri sırasında ortaya çıkan semptomları ve bunlara bağlı sıkıntıları ve yaşam kalitesi bozukluklarını değerlendirebilmek gerçekten zor bir durumdur. Öncelikle elimizde hastalığın daha erken dönemlerinde uygulanan ve etkinlikleri geniş serilerle kanıtlanmış opsiyonlar içeren standart tedavi kılavuzları artık yoktur. Hasta ve yakın çevresi hastalığın bundan sonraki seyrine ilişkin çaresizliklerini kabullenme sıkıntıları ve emosyonel stres ile boğuşmaktadırlar. Bu nedenle artık tedavilerin standardizasyonundan ziyade bireyselleştiği bir dönem başlamıştır. Öncelikle mevcut semptomların ve altta yatan nedenlerin iyi bir öykü ve fizik muayene ile belirlenmesi ve derecelendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Hastanın tedavi beklentilerinin mümkün olduğunca hekim beklentilerini aşmaması (bu noktada hastaya doğru bilgi verilmesi ve hastanın eğitilmesi çok önemlidir) ve doğru tedavi ile semptomların mümkün olduğunca kontrol altına alınması temel prensiplerdir (8-9).

Ağrı

Ağrı ileri prostat kanserinin en sık karşılaşılan semptomudur. Büyük oranda kemik metastazları nedeni ile oluşsa da hastalığın çok

boyutlu kompleks yapısı nedeni ile direkt etkeni belirlemek zor olabilir. Şiddetli radiküler tarzda ağrıya eşlik eden motor sensoriyel defisit gibi durumlarda kord kompresyonu mutlaka akla gelmeli ve daha definitif bir tedavi planlanmalıdır.

Günümüzde prostat kanserinde kemik lezyonlarına yönelik ağrı tedavisi ile ilgili etkin tedavi alternatifleri mevcut olup, ayrıntılı değerlendirme aşağıda ayrı bölümde yapılacaktır. Genel ağrı tedavisi amacıyla şiddetli ağrı tedavi yaklaşımları prostat kanseri için de geçerlidir. Şiddetli onkolojik ağrıda kullanılan nonsteroidantiinflatuarlar (NSAID), opioid analjezikler, steroidler ve nöropatik analjeziklerin ileri evre prostat kanserinde de yeri vardır. NSAID genellikle daha hafif ve orta şiddette ağrılar için etkili olmakla birlikte opioidler ile kombine şekilde kullanılabilir. Ancak, prostat kanserine bağlı ağrı tedavisinin temel taşı opioid analjezikler oluşturur. Bunlar ortalama dört saat etkinliği olan, kısa etkili ajanlar (morfin sülfat, oksikodon, hidromorfon) ile metadon ve morfin sülfatın uzun salımlı formları ve transdermal band şeklinde olan ve daha da uzun etki gösteren opioid analjezik formlarından oluşur. Genellikle kısa etkili ajan ile ağrının kesilmesi ve stabilize edilmesini takiben uzun etkili ajan ile kombinasyon yapılır. Opioidler ile ağrı kontrolü sağlanabilir iken tolerans gelişimi açısından özellikle kombinasyonlarda ajanlar arası eşdeğer analjezik doz hesaplamalarına dikkat edilmesi önerilmektedir. Opioid tedavisinde analjezik amaçlı dozlarda respiratuar yetmezlik genellikle izlenmez. Bununla birlikte nöropatik analjezikler (amitriptilin, gabapentin) genellikle opioidler ile kombine kullanılarak opioid dozunun azaltılmasında yardımcıdırlar. İnflamasyon veya ödem varlığında steroid tedavisi de fayda sağlayabilir (10).

İskelet sorunları

Kemik ağrısı

Ağrılı kemik metastazları ileri evre prostat kanserinde sık görülen ve yaşam kalitesini en fazla etkileyen durumlardan birisidir. Yüzde yetmiş hastada izlenmekle beraber terminal dönem hastalarında bu oran yüzde doksanlara ulaşabilmektedir. Kemik metastazı en sık olarak aksiyel iskelet pelvis ve uzun kemiklerde görülmektedir (11). Prostat kanserinde kemik tutulumu ve buna bağlı olarak ortaya çıkan klinik tablolar çeşitlidir.

Tedavide eksternal radyoterapi tek dozda bile oldukça etkilidir (12). Strontium -89 ve Samarium-153 etkinliği kanıtlanmış beta

izotoplar olup osteoblastik kitleyi saran dokuda yoğunlaşarak lokal yüksek doz radyasyon sağlarlar. Özellikle tek sahanın ışınlanamayacağı multifokal lezyonlarda ve önceden maksimum doz tedavi almış hastalarda tercih sebebidirler (13-14). Ancak ağrı ileri derecede oluşmadan tedaviye başlanması önerilir. Erken başlanması ise kemik iliği basılanmasına neden olarak, daha sonra uygulanacak kemoterapiyi zorlaştırabilir.

Strontium-89 ile konvansiyonel radyoterapinin karşılaştırıldığı 284 hastayı içeren bir çalışmada 3. ayda ağrı kontrolünün her iki grup arasında benzer olduğu gösterilmiştir (15). 126 hastayı içeren bir faz 3 çalışmada ise başlangıç radyoterapiyi takiben uygulanan plasebo ve strontium-89 tedavisi sonrası toplam sağkalım benzer bulunurken, yaşam kalitesi ve tedavi sonrası ağrı kesici kullanımı açısından strontium avantajlı olarak saptanmıştır (16). 203 hastayı içeren EORTC çalışmasında ise radyoterapi ile bu tedavinin etkinlikleri karşılaştırıldığında ağrı kontrolü açısından benzer sonuçlar saptanmasına karşın, toplam sağkalım 11 aya karşılık 7 ay ileradyoterapi grubunda yüksek izlenmiştir (17).

Samarium-153 ile yapılan 0.5 mCi/kg/lık doz ile 1.0 mCi/kg/lık doz ve plasebonun karşılaştırıldığı ve %68’ini prostat kanser vakalarının oluşturduğu kemik metastazlı değişik tümör vakalarının yer aldığı 118 hastayı içeren bir faz 3 çalışmada yüksek samarium dozunun ağrı kontrolü açısından belirgin avantaj sağladığı ortaya konulmuştur (18). Hormona dirençli 152 hastayı içeren samarium-153 ile plasebonun karşılaştırıldığı bir diğer faz 3 çalışmada ise çalışmanın 3. Haftasından itibaren samarium grubunda belirgin derecede düşük ağrı kesici gerektiği görülmüştür (19).

Bir alfa izotop olan radium -223’ün etkinliğini değerlendiren bir faz 3 çalışmada ise ağrılı kemik metastazlarında etkinliği gösterilmekle beraber net sonuçlar için çalışmanın sona ermesi beklenmektedir (20).

Patolojik kırıklar

Patolojik kırıklar ileri evre prostat kanserinde metastazlara bağlı olarak %22 hastada izlenmekle beraber, kırık oluşumu androjen blokajı nedeniyle oluşan osteoporoz ve kemik mineral yoğunluğunun azalması ile ortaya çıkabilir (21). Uzun süreli androjen blokajı tedavisi alan hastalarda patolojik kırık oluşma oranının %21 ile %45 arasında seyrettiği geniş serilerde ortaya konmuştur (21-22). Bu nedenle özellikle uzun dönem hormonal

“Düşük yan etki profilli ajanlar olarak biofosfonatların metastatik prostat kanseri tedavisinde erken dönemde başlanmaları önerilmektedir. Doz ve uygulama zamanı hakkında bilgiler çok net olmasa da günümüzde genellikle 3 haftada 1 intravenöz olarak uygulanmaktadır.”

tedavi alan hastaları dikkatle monitorize etmek gerekmektedir. Ağrılı kırıklarda semantasyon hem ağrı kontrolü hem de yaşam kalitesi açısından iyi sonuç veren bir tedavi yaklaşımıdır (23-24).

Spinal kord kompresyonu

İleri evre prostat kanseri hastalarının %10 unda spinal kord kompresyonu geliştiği de bilinmektedir Spinal kord kompresyonu doğası itibarıyla erken tanınması gereken acil bir durumdur. Şüphelenilmesi durumunda acil kortikosteroid tedavisi başlanmalı ve manyetik rezonans görüntüleme(MRI) planlanmalıdır. Tedavi açısından nöroşirurji uzmanları ile dekompresyon girişimi değerlendirilmelidir (25). Eksternal radyoterapi bir diğer tedavi opsiyonudur.

Osteoklast hedefli tedaviler

Biofosfonatlar

Biofosfonatlar kanser hastalarında 1990 lı yıllardan itibaren hiperkalsemi, düşük kemik mineral densitesi ve kemik metastazları gibi endikasyonlarla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Zoledronik asit ile yapılan 643 hastayı içeren Zometa 039 faz 3 çalışmasında hastalar 4 mg, 8 mg zoledronik asit ve plasebo kollarına ayrılarak 15 ay boyunca tedavi edilmişlerdir. 15 ve24 aylık izlemlerde kemik komplikasyonları, komplikasyonun ortaya çıkma zamanı ve patolojik kırık oluşumu açısından Zometa 4 mg plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur (22).

Başka bir biofosfonat olan pamidronatın kemik ağrısı kontrolü açısından plasebo ile

karşılaştırıldığı 350 ve 209 hasta içeren CGP 032 /INT 05 çalışmalarında ağrı skorlarında, kemik komplikasyonu gelişme sıklıklarında ve semptomatik progresyonda etki bakımından üstünlüğü izlenmemiştir (26-27). Yine benzer hasta grubunda kleodronat ile yapılan plasebo kontrollü 209 hastayı içeren NCIC CTG çalışmasında da palyatif yanıt, yaşam kalitesi ve diğer parametrelerde bu ilacın üstünlüğü bulunmamıştır. Biofosfonatlarla ilgili hormon tedavisi alan metastatik hastalarda 311 hasta içeren MRC PRO 5 kleodronat ve 680 hasta içeren CALGB/CTSU 90202 zoledronik asit çalışmaları devam etmektedir(28-29).

Düşük yan etki profilli ajanlar olarak biofosfonatların metastatik prostat kanseri tedavisinde erken dönemde başlanmaları önerilmektedir. Doz ve uygulama zamanı hakkında bilgiler çok net olmasa da günümüzde genellikle 3 haftada 1 intravenöz olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte çene nekrozu önemli bir komplikasyon olarak akılda bulundurulmalı ve tedavi uygulanacak hastalara diş hekimi kontrolü önerilmelidir(30).

RANK ligand inhibitörleri

Osteoklastlar ile osteoblastlar arasındaki ezeli mücadelede RANK sistemi denge açısından önemli rol oynamaktadır. Günümüzde denosumab RANK ligandına karşı geliştirilmiş ve kullanıma sunulan tek monoklonal antikordur. RANK ligandına bağlanarak osteoklast aktivitesini azaltan bu ajan kemikte birikmez ve 30 günden uzun yarı ömüre sahiptir. Biofosfonatlara benzer olarak renal yetmezlikli hastalarda da kullanılabilen denosumabın benzer şekilde, düşük ihtimalle de olsa çene nekrozuna sebep olabildiği yine unutulmamalıdır(31).

Denosumab, plasebo ile karşılaştırıldığı 1435 hasta içeren bir faz 3 çalışmada kemik metatazı oluşumu üzerindeki etkisi açısından belirgin olarak üstün bulunmuştur(median kazanç: 4.2 ay)(32). Etkinliği ve yan etki profilinin zoledronik asit ile karşılaştırıldığı 1901 hormon resistan prostat kanseri hastası içeren bir diğer faz 3 çalışmada ise kemik komplikasyonları oluşumunu (patolojik kırık, cerrahi ya da radyoterapi gerektiren olay, spinal kord kompresyonu) önlemede ve geciktirmede zoledronik asidden üstün bulunmuştur (20.7 ay vs 17.1 ay)(33). Ancak sağkalım açısından bir avantaj sağlamamıştır. Kemiğe metastatik prostat kanserinde FDA tarafından onaylanan bu ajanın EMEA onayı ise henüz beklenmektedir.

Sıcak basması

İleri dönem prostat kanseri hastaları sıklıkla GnRH agonisti veya antiandrojen ajanlar kullanmakta olup, bu ajanların yol açtığı sıcak basması yaşamı ciddi şekilde kısıtlayan bir faktör olabilir. Sorun çok ciddi değilse herhangi bir farmakolojik tedavi kullanmadan, genel yaşam tarzı değişiklikleri(daha ince giyinme, fan ve klima kullanımı) çözüm olabilir. Ancak sorunun devam etmesi ya da medikasyon gerektirecek ölçüde olması durumunda antidepresanlar(SSRI ve SNRI lar) veya megestrol(günlük doz 20 mg), cyproteron veya DES gibi hormonla tedavilerin etkinlikleri gösterilmiştir(34). Ancak hormonal ajanların PSA artışı ve prostat kanserini alevlendirebileceği de gözden kaçırılmamalıdır. Günlük 900 mg Gabapentin kullanımının da etkinliği gösterilmiştir(35).

Halsizlik & düşkünlük

İleri evre prostat kanserinde anemi, depresyon, ağrı, delirium(bu tabloya sıklıkla ilaçlar, renal, hepatik yetmezlik, beyin metastazları veya hipoksi yol açar), ilaç toksisitesi(opioid, benzodiazepin ve SSRI lar) ve malnutrisyon gibi birçok neden hastalarda aşırı yorgunluk, halsizlik semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilir. Genellikle altta yatan etkenin belirlenip primer tedavisi ile sorunun çözülmesi mümkün gibi görülse de yukarıda belirtilen nedenlerin birkaçı ile birlikte antiandrojen tedavi yan etkisi veya alınan kemoterapi ajanlarının direkt etkilerinin de eşlik ettiği bu tablo aslında son derece karışıktır. Non-medikal tedavisinde beslenmeye önem verilmesi, vitamin ve mineral desteği, egzersiz gibi ampirik yöntemler genellikle iyi sonuç verirler. Farmakolojik tedavisinde ise düşük doz psiko stimülanların(methylphenidate, dextroamphetamine ve modafinil) başarılı olduğu bildirilmiştir. Çoğunlukla başlangıç dozu olarak 2.5 mg günlük iki doz halinde(ikinci dozunun uyku sorununa yol açmaması bakımından saat 15.00 dan önce verilmesi kaydıyla) hastalara başlanılabilir (36).

Eretil disfonksiyon (ED)

Eretil disfonksiyon prostat kanserinin her aşamasında en sık izlenen sorunlardan birisidir. Lokal hastalığın küratif tedavisinde en sık tercih edilen radikal prostatektomi ameliyatı teknik açıdan tanımlandığı zamana göre çok yol katetmesine rağmen(trifecta) bilateral sinir koruyucu prosedürlerden sonra bile ancak hastaların yaklaşık yarısı preoperatif ereksiyon kapasitesine ulaşabilmektedirler. Bununla birlikte yine lokal hastalıkta diğer

“İleri evre prostat kanserinde mesane çıkım obstruksiyonu da önemli bir sorundur. Genellikle hormonal tedavilere yanıt veren bir durum olsa da, palyatif olarak prostat rezeksiyonu gerekebilir.”

tercih edilen radyoterapi (yaklaşık %50 ED), brakiterapi (%25 ED) gibi yöntemlerle de seksüel disfonksiyon gelişimi sıklıkla izlenir(37). İleri dönem prostat kanserinde ise sorun daha multifaktöriyeldir. Bu dönemde hastada yoğun olarak yaşanan stres, anksiyete, genel performansın ileri derece azalması ve özgüven kaybı gibi unsurlar ve kemoterapi ajanlarının toksisiteleri de ED görülme olasılığını arttırmırlar. Tedavisinde genel ED tedavi algoritması (PDE-5 inhibitörleri, lokal injektabl vazoaaktif ajanlar.) dikkate alınmasına karşın; tedavinin bireyselleştirilmesi, hastanın performans, motivasyon ve emosyonel durumuna göre planlama yapılmasını uygun seçenektir.

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS)

Prostat kanseri lokal tedavilerinden sonra gelişen üriner inkontinans, sıklık bakımından erektil disfonksiyondan sonra en sık izlenen komplikasyonlardan biri olup müdahale edilmediği taktirde hastalığın ileri evresinde de de devamlılık gösterir. Cerrahi ve radyoterapi tekniklerinin gelişmesi ile bu sorun daha az görülse de, inkontinansın şiddeti ve hastanın genel durumuna göre davranışsal (hasta eğitimi, sıvı kısıtlaması), noninvazif (Kegel egzersizleri, medikal tedaviler) ve invazif (artifisyal üriner sfinkter uygulaması, bulboüretal slingler) ile tedavi edilebilir.

İrritatif işeme şikayetleri özellikle radyoterapi sonrasında sık izlenir. Alfa blokerlerle hastanın idrar çıkışı rahatlatılabilir. Oksibütinin gibi mesane antispasmodikleride yardımcıdır.

İleri evre prostat kanserinde mesane çıkım obstruksiyonu da önemli bir sorundur. Genellikle hormonal tedavilere yanıt veren bir durum olsa da, palyatif olarak prostat rezeksiyonu gerekebilir. Hasta performansı operasyon için uygun ise, bu hastalarda

transüretral prostat rezeksiyonunun üriner semptomlarda belirgin düzelme sağladığı gösterilmiştir (38). Ancak bu hasta grubunda postoperatif üriner retansiyon, reoperasyon ve komplikasyon oranlarının BPH hastalarına göre yüksek olduğu da unutulmamalıdır.

Gastrointestinal sorunlar

Bulantı ve kusma ileri evre prostat kanserinin seyirinde veya tedavi komplikasyonları nedeni ile izlenebilir. Tedavide bir 5-HT3 antagonisti olan ondansetron en sık kullanılan ve en etkin ajanlardan birisidir. Oral olarak 24 mg (üç bölünmüş dozlarda) uygulanması önerilir. Bunun yanı sıra prochlorperazin, metocholoropamid, dexametazon, benzodiazepinler(loreksepam) ve akupunktur tedavisinin de etkinlikleri gösterilmiştir (39).

Lokal invazyon ile rektum tutulumu da ileri dönem prostat kanserinde izlenebilen sorundur. Konservatif yöntemlere yanıt alınmaması durumunda kolostomi uygulaması gerekli olabilir.

Bununla beraber, ağrı tedavisinde temel taşı oluşturan opioid tedavisinde en sık görülen yan etkiolan konstipasyon yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı daha sık izlenir. Bu yüzden hastalara opioid başlanıldığında dikkatli olmalı ve hastalar bol sıvı alınması ve lifli gıdalar konusunda uyarılarak gereğinde laksatifler verilmelidir.

Emosyonel sorunlar

İleri evre prostat kanseri, oluşturduğu fiziksel komplikasyonlar yanısıra emosyonel açıdan da ciddi sorun yaratan bir hastalıktır. Hastaların tedavi başarısızlığı, kontrol testlerinde hastalığın progresyonu ile ilgili endişeler ve ölümün yaklaştığını hissetmeleri gibi durumlar ciddi üzüntü, kaygı ve stres yaratmaktadır. İleri evre prostat kanserinde ortaya çıkan emosyonel sorunlar, hastalığın seyri ve kişinin yapısı ile ilgili olarak anksiyeteden deliriuma kadar giden geniş spektrumlu sorunlardır ve prostat kanseri ile ilgili tüm çalışmalar içinde elimizde en az veri olan konuyu oluştururlar.

Burada hastayı ve yakınlarını kişinin ruh sağlığını kaybetmediğine ve bu tip aşırı stresli durumlarda böyle semptomların olmasının doğal olduğuna ve her şeyin daha iyi olacağına ikna edebilmek son derece önemlidir. Psikoterapi, hasta eğitimi, kognitif davranış tedavileri, antidepresanlar ve anksiyolitikler bu durumda gerçekten etkili tedavi seçenekleridir (40).

Depresyon

İleri evre prostat kanserinde depresyon hemen hemen kaçınılmazdır. Tedavi komplikasyonları, hastalığın seyri, ağrı gibi faktörler bu durumu daha da arttırmırlar. Ek olarak, zaten fiziksel olarak düşüş içerisindeki hastanın tablosuna depresyon bulgularının eklenmesi hastanın bu uzun yolda mücadele gücünü daha da düşürecek ve durumunu kötüleştirecektir. Bu nedenle şüphelenildiğinde bile tedaviye başlanması önerilmektedir. Genel depresyon tedavi seçenekleri burada da benzer şekilde uygulanmasına karşın, bulantı-kusması olan hastada Mirtazapine, sıcak basması ile birlikte depresif semptomlar varlığında Venflaxine, nöropatik ağrıya eşlik eden depresyon varlığında Duloxetine verilmesi, eşlik eden fiziksel semptomlara da etkili tedavilerdir. Dissosiyatif bir anestetik olan ketaminin terminal dönemde kullanılmasının etkili olduğuna dair kanıtlar da bulunmaktadır (41).

Anksiyete

Akut anksiyetede benzodiazepinler etkili iken, hastalığın ve durumun kronikliği ve eşlik etme olasılığı yüksek depresif semptomlar nedeni ile ilk seçenek antidepresanlar ve kognitif davranışçı terapidir.

Cinsellik ve kimlik bunalımı

Tedavi komplikasyonları, genel durumun bozulması, kas gücünün azalması ve diğer birçok olumsuz nedenin bu dönem hastalarda erkek olduğunu hissetmeme, özgüven kaybı, yaşam enerjisinin azalması gibi durumları beraberinde getirmesi kaçınılmazdır. Bununla başa çıkmak gerçekten güç bir durumdur ve mutlak şekilde psikolog rehberliğinde hasta ve eşinin eğitimi ve tedavisi gerekmektedir.

Yaşam sonu bakım eğitimi

Çok önemlidir. En sık yapılan hatalardan birisi bu dönemi hasta ve hasta yakınlarına gerçek şekli ve seyri ile ifade etmemektir. Evet, her ölüm erken ölümdür; ancak aynı zamanda da hepimiz ölecek yaşayız, ölümün yaşamın doğal bir parçası olduğunu unutmamak ve bunu hastaya ve hasta yakınlarına doğru şekilde ifade edebilmek hem hastayı hem de ailesini gelecekte beklenen olaylara hazırlayacaktır.

Evde yapılan hospis ve aile bireylerinin arasında olmak genellikle bu dönemde hastaların büyük kısmının arzusudur. Ev bakımı sağlayan

“İleri evre prostat kanseri birden çok HRQOL parametrelerinde belirgin düşümlere neden olmakla birlikte, tedavi veya hasta izlemi sırasında tedavinin primer onkolojik amaçları yanısıra HRQOL ile fonksiyonel durumunun belirlenmesi ve önem verilmesinin hastanın lehine olacağı açıktır.”

hemşire/bakıcı hizmetleri, psikososyal destek açısından aile bireyleri ve arkadaşlar ile birlikte ekip halinde yapılan evde yapılan hospis terminal dönemde hem hasta, hem ailesi, hem de sağlık hizmetleri masrafları açısından en avantajlı seçeneği oluşturur (42-43).

İleri evre prostat kanseri hastalarında yaşam kalitesi

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL); hastanın mevcut hastalığı, yapılan tedavileri ve bununla beraber fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu değerlendiren hasta bazlı bir değerlendirme ölçütüdür. Genellikle anket veya semptom skorlama formları şeklinde değişik alanlarda derecelendirilmiş sorulardan oluşan bölümler içeren dökümanlardır. Özellikle günümüzde tedavi ve bakım kalitesinin yükselmesi ile yaşam kalitesinin değerlendirilmesi önemli bir ölçüt haline gelmiştir.

İleri evre prostat kanserinde de birçok genel ya da hastalığa özgü HRQOL araçları mevcuttur. Genel anlamda en sık kullanılanlara SF-36(kısa formu SF-12’de tanıtılmıştır), QWB,SIP ve NHP örnek verilebilir (44-45-46). Bunun dışında kansere özgü olarak EORTCnin EORTC QLQ-C30 veya hasta durumunun mobilite, kişisel bakım, günlük aktiviteler, ağrı ve anksiyete kısımları ile

değerlendirildiği EQ5D/EuroQol oldukça iyi bilgi sağlayan HRQOL gereçleridir (47). İleri evre prostat kanserinde EORTCC30 kullanılarak yapılan 3 ayrı grupta (bölgesel hastalık, kastrasyona dirençli ve kötü prognozlu metastatik hastalar) faz 3 çalışmada Curran ve arkadaşları tarafından hastalık yükünün belirgin HRQOL değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (48). Bu veri Albertsen tarafından da metastatik hastalıklı 113 hastada aynı gereçle yapılan çalışmada doğrulanmıştır (49). Benzer sonuçlar Sullivan tarafından yapılan HRQOL çalışmasında da gösterilmiştir (50).

İleri evre prostat kanseri birden çok HRQOL parametrelerinde belirgin düşümlere neden olmakla birlikte, tedavi veya hasta izlemi sırasında tedavinin primer onkolojik amaçları yanısıra HRQOL ile fonksiyonel durumunun belirlenmesi ve önem verilmesinin hastanın lehine olacağı açıktır.

Kanıt dayalı veri toplama sorunları

Kanser hastalarına sağlık hizmeti veren kurum ve kişiler için primer odak noktasının onkolojik sonuçlar ve veriler olması, ileri dönem kanser hastalarında semptomatolojinin kompleksliği ve bunları kanıt dayalı tıbbı uyarlayacak verileri elde etme araçlarından yoksun olma gibi nedenler ile elde edilen data sıklıkla yetersizdir (51). Günümüz sağlık sistemi ve kanıt dayalı tıbbın mevcut değerlendirme araçları hastalığın yol açtığı fiziksel emosyonel ve sosyal komplikasyonları analiz etme konusunda yetersiz kalmaktadır. Klinisyenlerin, primer tedaviye odaklanmalarının yanısıra optimal semptomatolojik tedavi, hasta eğitimi ve ortaya çıkabilecek konuların hasta ile detaylı olarak konuşulması ve mutlak multidisipliner yaklaşım konularında eğitilmeleri büyük önem taşımaktadır (52).

Kılavuzlarda neler var?

Yukarıda belirtilen nedenler sebebiyle sık kullandığımız üroloji kılavuzları olan EAU ve AUA kılavuzlarında prostat kanserinin palyatif tedavisinin hacim olarak kapsamı çok azdır.

EAU’ın prostat kanseri kılavuzunun 2013 güncellemesinde ileri evre prostat kanseri hasta yaklaşımında yaşam kalitesi ve ağrı kontrolünün sağlanmasına yönelmesi önerilmektedir (grade A). Kemik metastazı olan hastalarda komplikasyonların önlenmesi açısından kemik koruyucu ajanların kullanımı (denosumab zoledronik asid-den üstün kabul edilmiştir) önerilmiştir. Bununla birlikte komplikasyonlar ile faydanın dengelenmesi ve özellikle çene nekrozuna dikkat çekilmiştir (grade A). Bu ajanlarla birlikte kalsiyum ve vitamin D preparatlarının kullanımının da düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (Grade A). Ağrılı kemik metastazlarında radyonüklid ajanlar, radyoterapi ve yeterli analjezik kullanımının erken olarak başlanması tavsiye edilmektedir (Grade B). Nörolojik lezyonları olan hastalarda acil olarak cerrahi veya dekompresyon amaçlı radyoterapinin endikasyonu belirtilmekle birlikte, yüksek doz kortikosteroid kullanımının başlanması da önerilmektedir (Grade A) (53).

Benzer olarak AUA kılavuzunda da kemik lezyonları ve ağrı konusundan da bahsedilerek aynı tedaviler grade C seviyesinde önerilmektedir (54).

Sonuç

İleri evre prostat kanseri multi-sistemik morbidite ve hemen hemen kesin mortaliteye yol açan bir hastalıktır. Hastalığın kompleks doğası klinisyenler (ürologlar, radyasyon onkologları, onkologlar, ortopedistler, nöroşirürji uzmanları, psikiyatristler), hemşireler, sosyal hizmet çalışanları, psikologlar, fizyoterapistler ve diyetisyenleri içeren multidisipliner yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Palyatif tedavi için çaresizlik beklenmemeli ve primer tedavisi ile birlikte yapılmalıdır. Palyatif bakım yaklaşımlarına mutlaka eğitim, iletişim, periyodik olarak yaşam kalitesinin sorgulanması ve emosyonel destek de dahil edilmelidir.

Bilimsel olarak da klinisyenler bu dönemle ilgili daha çok kanıt dayalı veri toplama ve prospektif çalışma yapma konusunda cesaretlendirilmelidir

Kaynaklar

1. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol*. 2009 Oct;56(4):594-605.
2. Zorlu F et al. Türkiye'de prostat kanseri insidansı:epidemiolojik bir çalışma(Prostatürk).
3. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:5431-8
4. WHO definitions of palliative care. World Health Organization Web site. August 14, 2012.
5. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42.
6. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30(8):880-7
7. Levy MH, Back A, Benedetti C, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(4):436-73.
8. Green JS. An investigation into the use of palliative care services by patients with prostate cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19(4):259-62.
9. Pirl WF, Muriel A, Hwang V. Screening for psychosocial distress: a national survey of oncologists. *J Support Oncol* 2007;5(10):499-504.
10. Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. NCCN Adult Cancer Pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(9):1046-86.
11. Dy SM, Asch SM, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol* 2008 Aug;26(23):3879-85.
12. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jun;97(11):798-804.
13. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sr-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007 Aug;28(8):623-30.
14. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Stephenson RD, et al. Phase I study of docetaxel (Tax) and ¹⁵³Sr repetitively administered for castrate metastatic prostate cancer (CMPC). Abstract. *J Clin Oncol* May 2008;26(15S): #5001.
15. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33.
16. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:805.
17. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44: 519.
18. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1574.
19. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153- Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63:940.
20. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit and safety profile of radium-223 chloride, a first-in-class alpha-pharmaceutical: Results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases [abstract: 8]. Oral Abstract Session A.
21. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
22. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
23. Frankel BM, Monroe T, Wang C. Percutaneous vertebral augmentation: an elevation in adjacent-level fracture risk in kyphoplasty as compared with vertebroplasty. *Spine J*. 2007 Sep-Oct;7(5):575-82.
24. Dutka J, Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003 Jun;5(3):276-83.
25. Frankel BM, Jones T, Wang C. Segmental polymethyl methacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery* 2007 Sep;61(3):531-7; discussion 537-8.
26. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4277-84.
27. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/ prednisone and clodronate versus mitoxantrone/ prednisone and placebo in patients with hormone refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21:3335-42.
28. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1300-11.
29. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MK, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: longterm overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009;10:872-6.
30. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008 Mar;19(3):420-32
31. Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Contemporary therapeutic approaches targeting bone complications in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2010;8(1): 29-3
32. Smith M, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 379(9810):39-46
33. 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
34. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999;162(1):98-102.
35. Carrie et al. Andropause: Symptom management for Prostate Cancer Patients Treated With Hormonal Ablation. *The Oncologist* October 2003 vol. 8 no. 5 474-487
36. Kerr CW, Drake J, Milch RA, et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2012;43(1):68-77.
37. Patrick E. Teloken MD, John P. Mulhall. Erectile Function Following Prostate Cancer Treatment: Factors Predicting Recovery . *Sexual medicine reviews* vol 1 issue 2 pages 91-103, July 2013
38. Crain s Donald, Amling L. Christopher Palliative Transurethral Prostate Resection for Bladder Outlet Obstruction in Patients With Locally Advanced Prostate Cancer. *J Urol* Volume 171, Issue 2, Part 1, February 2004, Pages 668-671
39. CX Pan, RS Morrison, J Ness, A Fugh-Berman. Complementary and Alternative Medicine in the Management of Pain, Dyspnea, and Nausea and Vomiting Near the End of Life: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management* Volume 20, Issue 5, November 2000, Pages 374-387
40. Giesler RB, Given B, Given CW, et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. *Cancer* 2005;104(4):752-62.
41. Connolly KR, Thase ME. Emerging drugs for major depressive disorder. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17(1):105-26.
42. Reynolds PM, Sanson-Fisher RW, Poole AD, et al. Cancer and communication: information-giving in an oncology clinic. *BMJ* 1981;282:1449-51.
43. Hagerly RG, Butow PN, Ellis PA, et al. Cancer patient preferences for communication of prognosis in the metastatic setting. *J Clin Oncol* 2004;22(9): 1721-30.
44. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
45. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, et al. The sickness impact profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976;14:57-67.
46. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
47. Van Andel G, Bottomley A, Fossa SD, et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:2418-24.

48. Curran D, Fossa S, Aaronson N, et al. Baseline quality of life of patients with advanced prostate cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group (GUT-CCG). *Eur J Cancer* 1997;33:1809–14.
49. Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, et al. Healthrelated quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *Urology* 1997;49:207–16 [discussion: 216–7].
50. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, et al. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormonerefractory prostate cancer. *Qual Life Res* 2007;16: 571–5.
51. Green JS. An investigation into the use of palliative care services by patients with prostate cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2002;19(4):259–62.
52. Pirl WF, Muriel A, Hwang V. Screening for psychosocial distress: a national survey of oncologists. *J Support Oncol* 2007;5(10):499–504.
53. Heidenreich A et al. EAU Guidelines on prostate cancer update march 2013.
54. Cookson S.M et al. Castration resistant prostate cancer : AUA guideline . 2013