

# Prostat kanserinde ağrı ve tedavisi

Dr. Recep Büyükalpelli

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun

## ABSTRACT

Bone metastases are the most common cause of pain in prostate cancer. For palliation of pain androgen deprivation must be the first choice of treatment in androgen-sensitive disease. Radiotherapy is the mainstay in the palliation of painful localized bone metastases of prostate cancer. But patients with lytic lesions in weight-bearing bones should be considered for prophylactic surgical stabilization before radiotherapy. Systemic radionuclide therapy can be preferred, particularly for patients with multilocal metastatic disease. With these therapeutic applications complete analgesia is uncommon and, thus most patients require analgesic treatment according to the WHO "analgesic ladder" during the course of their disease.

## ÖZET

Prostat kanserinde ağrının en olağan nedeni kemik metastazlarıdır. Ağrının palyasyonu için androjene-duyarlı hastalıkta androjen deprivasyonu ilk tercih edilecek tedavi yöntemi olmalıdır. Radyoterapi prostat kanserinin ağrılı lokalize kemik metastazlarının palyasyonunda ana dayanaktır. Fakat ağırlık taşıyan kemiklerde litik lezyonları olanlarda radyoterapi öncesi profilaktik cerrahi stabilizasyon dikkate alınmalıdır. Sistemik radyonüklid tedavi, özellikle çok odaklı metastatik hastalığı olanlarda tercih edilebilir. Bu tedavi yaklaşımları ile komplet analjezi nadirdir ve bu nedenle pek çok hastada hastalıklarının seyri esnasında WHO analjezik basamaklarına göre analjezik tedavisi gerekir.

**P**rostat kanseri, Batı erkek popülasyonunda en sık karşılaşılan malign lezyondur ve bu popülasyonda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise ikinci sırada yer almaktadır (1). Prostat kanserinde ağrı sıklıkla kemik metastazlarına bağlı ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra çok daha nadir olarak prostattaki patolojinin lokal yayılımı sonucu perineal ağrı veya üreter alt ucu ile prostatik üretra obstrüksiyonlarında da ağrı görülebilmektedir.

Prostat kanserlilerde metastazlar dışında hormonal tedavi ve yaşlılık sonucu gelişen osteoporoz ve osteopeni kemik komplikasyonların görülme riskini artırmaktadır. Normal kemik yapılınsı osteoklastların rol aldığı osteolizis ile osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen yeni kemik oluşumu arasındaki dengenin korunması ile ilişkilidir. Bu fonksiyonlardan birindeki aksama kemik yapıyı ve bütünlüğü tehlikeye atmaktadır. Osteoblastik ve osteoklastik aktiviteler arasındaki dengenin bozulması metastaz bölgelerinin uzağındaki iskelet sistemindeki kompensasyona ikincil kemik kaybına yol açabilmektedir.

Erkeklerde primer osteoporoz olağan olmamakla birlikte kemik mineral dansitesi 30'lu yaşlarda başlayarak her 10 yılda bir %7-12 oranlarında azalmaktadır (2). Bu nedenle prostat kanseri tanısı konulduğu anda pek çok erkekte osteoporoz veya osteopeni bulunmaktadır. Metastatik prostat kanserinin standart tedavisi, androjen deprivasyonunun, kemik kaybına neden olduğu çok iyi bilinmektedir ve hormonal tedavi kemik mineral dansitesini yılda %3-5 oranlarında azaltmaktadır (3). Hormonal tedavi süresi ile kemik kaybı ve fraktür riski arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır. Osteoporoz görülme oranı hormonal tedavi süresi 12-36 ay, 36-60 ay ve 60 aydan daha uzun olanlarda sırası ile %36,4, %42,1 ve %50 oranlarında bulunmuştur (4). Ek olarak kalça fraktürü rölatif riski hormonal tedavi süresi 12-36 ay olanlarda 2.4 ve 60 aydan uzun olanlarda ise 3.9 tespit edilmiştir.

*"Metastatik prostat kanserinin standart tedavisi, androjen deprivasyonunun, kemik kaybına neden olduğu çok iyi bilinmektedir ve hormonal tedavi kemik mineral dansitesini yılda %3-5 oranlarında azaltmaktadır (3)."*

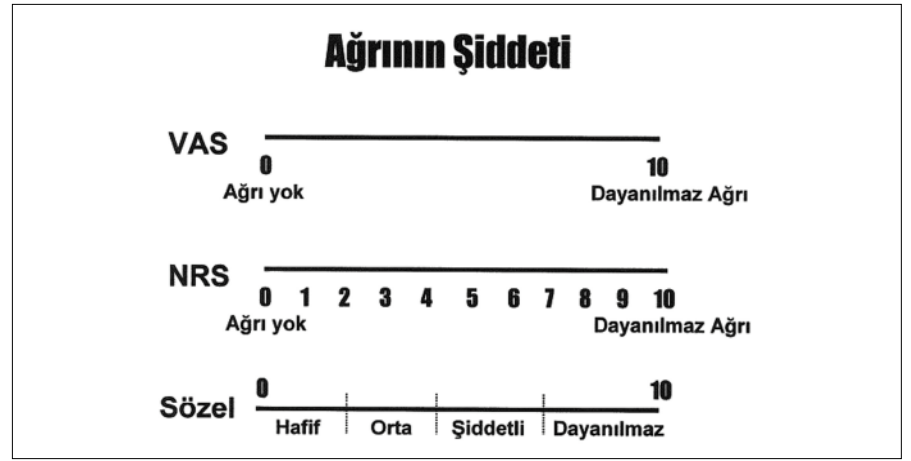
Prostat kanseri kemiklere herhangi bir solid tümörden çok daha sık metastaz yapmaktadır ve ilerlemiş hastalığı olanların yaklaşık %65-75 inde kemik metastazı görülmektedir (5). Metastazlara sıklıkla vertebra, kemik pelvis ve kostalarda rastlanmaktadır (6). Prostat kanserinde kemik metastazları geliştiğinde iskelet komplikasyonları görülme riski artmaktadır. Kemik metastazlı ve hormona dirençli prostat kanserlilerin %30,3 ünde iskelet komplikasyonları gelişmektedir ve bunun yıllık görülme sıklığının %12 olduğu bildirilmektedir (7). Hastaların %17,9 unda vertebra deformitesi veya kollapsı, %8,9 unda patolojik fraktür ve %6.2 sinde de spinal kord kompresyonu görülmüştür. İskelet ile ilgili olaylar hastaların yaşam kalitesi skorlarında önemli azalmalara neden olmasının yanı sıra fraktürler toplam sağkalım süresi ile negatif korelasyon göstermektedir (8).

Prostat kanserinin kemiklere sık metastaz yapmasının nedenleri tümör hücrelerinin kemiğe girişini kolaylaştıran anatomik faktörler, prostat kanser hücresinin kendine has özellikleri ve prostat kanser hücresi ile kemik yapı arasındaki moleküler etkileşimlerdir. Kemik iliğine yüksek volümde kan akımının yanı sıra intrator-

sik ve intraabdominal basınç artışlarında kemiklere doğrudan akım prostat kanser hücrelerinin adezyon olasılığını artırmaktadır (5). Kemik dokuya yerleşebilmek için prostat kanser hücreleri kemiğe afinitesi olan adezyon molekülleri salgılamaktadır. Kemik rezorpsiyonu esnasında yüksek yoğunlukta bulunan transforming growth factor (TGF)  $\beta$ , tümör hücreleri üzerindeki  $\alpha 2\beta 1$  integrinin upregülasyonunu uyarak kemik matrisindeki tip 1 kollajene bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (9). Bone morphogenetic protein (BMP) 4 gibi kemik kaynaklı faktörler prostat kanser hücrelerinin kemik iliği endoteline adezyonunu artırmaktadır (10). Prostat kanserinin kemik metastazları sıklıkla osteoblastik lezyonlarla karakterize olmakla birlikte genellikle beraberinde osteoklastik komponent de bulunmaktadır. Bu nedenle prostat kanserinin kemik metastazlarının gelişmesinde osteoblastik ve osteoklastik aktivitelerin birlikte rol almaktadır.

Prostat kanserinin kemik metastazlarının gelişimindeki osteoblast aktivitelerden BMPs, vascular endothelial growth factor (VEGF), TGF- $\beta$ , fibroblast growth factor (FGF), endothelin-1 (ET-1) ve Wnts sorumlu gözükmektedirler. BMPs iskelet formasyonunun mediatörleridir ve BMP-6 prostat kanser hücrelerinin osteoblastik aktivitesinde rol almaktadır (11). Buna karşılık BMP-2 kanser hücrelerinin migrasyonunu, invazyonunu ve proliferasyonunu uyarak osteolitik prostat kanseri metastazlarını etkilemektedir (12). Prostat kanser hücrelerinin salgıladığı urokinase-type plasminogen activator, osteoblast mitogenezi doğrudan veya TGF  $\beta$  yı aktive ederek uyarmaktadır (13). Prostat kanser hücrelerinin salgıladığı ET-1 osteoblastların proliferasyonunu ve yeni kemik oluşumunu uyarmaktadır ve bu etki ET (A) ile bloke edilmektedir (14). ET-1 reseptörlerinin

*“Hastaların %17,9 unda vertebra deformitesi veya kollapsı, %8,9 unda patolojik fraktür ve %6.2 sinde de spinal kord kompresyonu görülmüştür. İskelet ile ilgili olaylar hastaların yaşam kalitesi skorlarında önemli azalmalara neden olmasının yanı sıra fraktürler toplam sağkalm süresi ile negatif korelasyon göstermektedir (8).”*



Şekil 1. Ağrı şiddetini ölçmek için kullanılan çeşitli testler

blokajı prostat kanserine bağlı osteoblastik kemik metastazlarının önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Kemik metastazlarında prostat kanser hücrelerinin salgıladığı Wnts parakrin etki göstererek osteoblastik aktiviteyi indüklediği gösterilmiştir (15). Kanser hücreleri ayrıca Wnts inhibitörü, dickkopf-1(DKK-1) salgılamaktadır. DKK-1 salgılanması kemik metastazlarının erken dönemlerinde olmaktadır ve osteoblastik aktiviteyi maskeleyerek osteolizisin daha belirginleşmesini sağlamaktadır; metastazın ileri dönemlerinde ise DKK-1 ekspresyonunun azalması ile birlikte Wnts'nin osteoblastik aktivitesindeki baskılanma kalkmaktadır ve metastatik bölgede osteoskleroz gelişmektedir. Buna göre DKK-1, prostat kanserinin kemik metastazlarının gelişimini osteolitikten osteoblastik aktiviteye dönüştüren anahtarlardan birisi olarak görülmektedir.

Prostat kanser hücrelerinin indüklediği osteoklast aktivitesinde NFkappaB ligand reseptör aktivatörü (RANKL), parathyroid hormone-related protein, interleukin-6 ve matrix metalloproteinazlar önemli bulunmuşlardır (16). RANKL osteoklast gelişimi için gerekli olduğu gösterilen ve prostat kanser hücreleri tarafından salgılanan en kritik pro-osteoklastojenik faktördür (17). Ayrıca RANKL ekspresyonu osteoklastların yanı sıra RANK-pozitif prostat kanser hücrelerini de aktive etmektedir (18). RANKL blokajı veya RANKL-RANK etkileşiminin blokajı prostat kanser hücrelerinin indüklediği osteoklastis ve RANK-pozitif kanser hücresi seviyelerinde kemikte prostat kanseri metastazlarının gelişmesini ve ilerlemesi engelleyebilecek yeni bir tedavi alternatifi sunmaktadır (17,18).

Prostat kanserinin kemik metastazları kliniğe genellikle ağrı, patolojik kırık ve spinal kord kompresyonu şeklinde yansımaktadır. Ancak kemik metastazlarının hepsinde

mutlaka ağrı görülmemektedir. Kemik metastazlarında ağrının oluşma nedenleri kemiklerdeki yapısal hasar, mekanik stres, peristal gerilme, mikrofraktürler, komşu sinirler veya dokulara bası ve prostoglandin ve sitokinler (interleukin ve TNF) gibi kimyasal mediyatörlerin salgılanmasıdır (19,20). Ağrı lokalize veya yaygın, devamlı veya aralıklı olabilmektedir. Genellikle sızlama, yanma veya batma hissi şeklinde tarif edilmektedir. Geceleri veya ağır şeyler kaldırdığında şiddeti artmaktadır. Ağrı başlangıçta hafifken, hastalığın ilerlemesi ile birlikte giderek şiddetlenmektedir. Kemik metastazlarının neden olduğu ağrı genellikle somatik tiptedir, fakat tümöral kitlenin komşu nöral yapılara basısı veya invazyonu sonrası nöropatik ağrı da tabloya eklenmektedir. Bu durumda etkilenen sinirin alanında yanma, sıkışma veya paroksizmal ağrı ortaya çıkmaktadır. Beraberinde duyu ve güç kaybı da olabilmektedir ve bacağa doğru yayılan ağrı gelişebilmektedir. Bunun dışında nöropatik ağrı sistemik kemoterapinin ve radyoterapinin yan etkileri arasında bulunmaktadır. Kemoterapiye bağlı nöropatik ağrı distezi ile periferik nöropati veya ellerde ve ayaklarda yanma şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Ağrı yakınması ile başvuran bir hastanın detaylı öykü ve fizik inceleme ile gereken laboratuvar ve radyolojik testler ile değerlendirilmesi doğru tanı ve doğru tedavi seçimi için önemlidir. Öykü alınırken ağrının yeri, tipi (nokiseptif, nöropatik) başlama şekli, şiddeti, artıran ve azaltan faktörler ve sıklıkla ilgili özgeçmişleri detaylı sorgulanmalıdır. Nokiseptif ağrı kemik, yumuşak doku ve içi boş organlara ait gelişirken, nöropatik ağrı sinir infiltrasyonu veya kompresyonlarında görülmektedir. Ağrının şiddeti visual analogue scale (VAS) veya numeric rating scale (NRS) gibi hasta tarafından doldurulan basit testler ile ölçülmelidir ve bu testler ağrı tedavisi süresince tekrarlanmalıdır

*Prostat kanserinin kemik metastazları kliniğe genellikle ağrı, patolojik kırık ve spinal kord kompresyonu şeklinde yansımaktadır. Ancak kemik metastazlarının hepsinde mutlaka ağrı görülmemektedir. Kemik metastazlarında ağrının oluşma nedenleri kemiklerdeki yapısal hasar, mekanik stres, periostal gerilme, mikrofraktürler, komşu sinirler veya dokulara bası ve prostoglandin ve sitokinler (interleukin ve TNF) gibi kimyasal mediyatörlerin salgılanmasıdır (19,20). “*

(Şekil 1). Brief Pain Inventory (BPI) ve McGill Ağrı Anketi daha detaylı incelemelere olanak sağlamaktadır Ağrının hasta ve yakınları üzerindeki psikolojik ve fonksiyonel etkileri araştırılmalıdır. Hastada kanserli ve ağrılı olmanın yol açabileceği depresyon, anksiyete veya distres işaretleri görüldüğünde bu yönde hastaya yardımcı olmak üzere yönlendirilmelidir. Bununla birlikte kanser hastalarının ağrı yakınmalarını ifade etmelerinde bazı bariyerler olabileceği gözden kaçmamalıdır. Çünkü bazı hastalar hastalığın ilerlediğinin göstergesi olarak düşündüklerinden ağrı yakınmalarından bahsetmemektedirler. Bazı hastalar erken dönemde alınacak ağrı kesici ilaçların ileri dönemlerde şiddetlenecek ağrıları için etkili olmayabileceğini sanmaktadırlar. Bazıları ise ilaçlara bağımlılık kazanacaklarından korkmaktadırlar.

Fizik incelemeye hastanın duruşunu ve yürüyüşünü gözleyerek başlanmalıdır. Ağrılı bölgede şişlik ve duyarlılık araştırılmalıdır. Spinal kord kompresyonu riski söz konusu olanlarda nörolojik inceleme ile motor, duysal ve refleks testler yapılmalıdır. Ağrının nedeni belirlemeye yönelik laboratuvar ve radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Şiddetli ağrısı olanlarda görüntüleme yöntemlerini tamamlayabilmek için önce analjezi sağlanmalıdır.

## Kemik ağrılarının tedavisi

### Hormonal tedavi

Androjen deprivasyonu, androjene duyarlı prostat kanserinin ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir, ancak hastaların pek çoğunda 2-3 yıl sonra hormonal tedaviye direnç gelişmektedir.

### Radyoterapi

Radyoterapi ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde ve spinal kord ve sinir köklerinin kompresyonunun önlenmesinde ve tedavisinde köşe taşıdır. Kemik metastazlarında ağrının palyasyonunda eksternal beam radyoterapinin çok etkili olduğu görülmektedir. Radyoterapinin tümör kitlesini küçülterek ve kimyasal ağrı mediyatörlerinin salınımını inhibe ederek ağrı palyasyonu sağladığı düşünülmektedir. Kemik ağrılarının tedavisinde radyoterapi ile hastaların %80 inden fazlasında yanıt alınırken, %15-40 arasında tam yanıt elde edilmektedir (21-23). Etkisi ortalama 3 hafta sonra görülmeye başlamaktadır ve 13-24 hafta kadar devam etmektedir (21-24). Tek-fraksiyon (8 Gy×1) veya multi-fraksiyon (3 Gy×10) rejimlerin toplam ve tam ağrı giderilmesindeki başarı oranları arasında fark bulunmamıştır (25,26). Grade 2-4 akut toksisite multi-fraksiyon rejimlerde (%17), tek-fraksiyon rejimlere (%10) göre, daha sık görülmektedir (25). Buna karşılık tek-fraksiyon rejim sonrası tedavinin tekrarlanması (%23-25), multi-fraksiyon rejim uygulananlara (%7-10) göre, daha sık gerekmektedir (24). Bununla birlikte komplike olmayan kemik metastazları için tek 8 Gy, performans durumu iyi ve beklenen yaşam süresi uzun olanlar için ise daha uzun tedavi rejimleri önerilmektedir (27). Bir litik lezyonun aksiyel uzunluğu 2.5 cm den daha fazla olduğunda veya intramedüller litik lezyonlar kemiğin çapraz kesitinin %50'sini veya daha fazlasını tuttuğunda fraktür riski artmaktadır (28). Fraktür riski yüksek ağırlık taşıyan kemiklerde radyoterapi öncesi palyatif amaçlı cerrahi fiksasyon yapılmalıdır.

Diyafragmanın aynı tarafında çok yaygın ağrılı kemik metastazı olanlarda hızlı palyasyon için yarı-vücut ışınlama uygulanabilir. Ondansetron ve steroidler ile premedikasyon yan etki görülme riskini en aza indirilmektedir ve hospitalizasyon gereksinimini ortadan kaldırılmaktadır.

### Radyofarmasötikler

Kemikte tutulan sistemik radyofarmasötiklerin, yaygın semptomatik kemik metastazları olanlarda palyasyon sağlamlasında

ve yeni semptomatik bölgelerinin ortaya çıkmasını geciktirmesinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. Diyafragmanın her iki tarafında kontrol altına alınamayan ağrılı kemik metastazları olan hormona dirençli prostat kanserlilerde strontium-89 uygulanma indikasyonu olduğu bildirilmektedir (29). Buna karşılık radyoizotoplar komşu yumuşak doku hastalığı veya nörolojik komplikasyon riski olanlarda önerilmemektedir, bu durumlar için radyoterapi daha uygun bir seçim olarak gözükmemektedir.

Strontium-89, en yaygın kullanılan radyofarmasötik ajandır. Prostat kanserine bağlı ağrılı kemik metastazları bulunan 94 hastanın 150 MBq strontium-89 chloride ile tedavileri sonrası %78 inde ağrı azalma (%31 inde tam yanıt), %60'ında analjezik gereksiniminde azalma ve %65'inde de yaşam kalitesinde artış tespit edilmiştir (30). Aşırı kemik tutulumu olanlarda tedavinin daha az başarılı olduğu görülmüştür. İkinci dozlar hastaların 3/4 ünde, toksisitede görünür bir artış olmaksızın, analjezi süresini uzatmıştır. Enjeksiyonların sadece %5 inden sonra yüksek grade lökositopeni gelişmiştir.

Düşük doz cisplatin'in, standart dozdaki strontium-89 ile kombine edildiğinde, radyosensitizer bir etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (31). Hormona dirençli metastatik prostat kanserli 70 hastaya randomize olarak 148 MBq strontium-89 ve 50 mg/m<sup>2</sup> dozda cisplatin kombinasyonu veya sadece 148 MBq strontium-89 verilmesi sonrası toplam ağrı hafiflemesi kombine gruptakilerin %91'inde görüldüğü ve ortalama 120 gün devam ettiği, sadece strontium-89 verilenlerin ise %63'ünde toplam ağrının azaldığı ve ortalama 60 gün devam ettiği rapor edilmiştir.

Samaryum-153, kemik metastazlarına bağlı ağrının kontrolünde etkili olduğu gösterilen bir diğer radyofarmasötik ajandır. Faz III randomize plasebo kontrollü bir çalışmada hormona dirençli ve ağrılı kemik metastazları olan 152 erkekte 1mCi/kg dozda samaryum-153 ün ağrı palyasyonundaki etkisi araştırılmıştır (32). Ağrı üzerine etkisi tek enjeksiyondan 1-2 hafta sonra başlamıştır ve opioid kullanımı ise 3-4 hafta sonra azalmıştır. Tedaviye bağlı tek yan etki olarak bildirilen kemik iliğindeki hafif süpresyon yaklaşık 8 hafta sonra düzelmiş ve kan sayımları başlangıçtaki değerlerine dönmüştür. İlk doz sonrası ağrının rekürrens gösterdiği durumlarda enjeksiyonun tekrarlanması güvenli ve etkili bulunmuştur (33). Samaryum-153 ün hormona dirençli prostat kanserlilerde ağrı palyasyonu için kullanıldığı bir başka çalışmada hastaların %38 ünde ağrıda önemli ve %34 ünde de orta derecede azalma bildirilmiştir (34).

Prostat kanserinin kemik metastazlarındaki ağrının palyasyonu için rhenium-188 etkisini araştıran çalışmalar yayımlanmıştır. Prostat kanserine bağlı ağrılı kemik metastazları olan 27 hastanın rhenium-188 enjeksiyonu sonrası %67'sinde analjezik dozunda artış olmaksızın ağrının hafiflediği, %20'sinin ise analjezik kullanmaya gerek duymadan ağrılarından kurtuldukları görülmüştür (35). Dozun 8 hafta sonra tekrarlandığı bir başka çalışmada ise %92 oranında yanıt alındığı ve bunun ortalama 7 ay devam ettiği bildirilmiştir (36). Diğer radyofarmasötiklerde olduğu gibi rhenium tedavileri sonrasında da minimal kemik iliği toksisitesi ile karşılaşmıştır.

### Bifosfonatlar

Prostat kanserinin kemik metastazları sıklıkla osteoblastik lezyonlar ile karakterize olmasına rağmen, bu lezyonlar keza osteoklastların aracılık ettiği osteoliziste dramatik artış ile birliktedir (37,38). Prostat kanserlilerde kemik rezorpsiyonu kemik ağrısı ve iskelet komplikasyonları görülme riskinde artış ile ilişkilidir (39). Bu nedenle aşırı osteolizisin inhibisyonu ve kemikte homeostazın düzenlenmesi iskelet sistemi morbiditesinin önlenmesinde ve tedavisinde önemli gözükmektedir.

Bifosfonatlar kemik metabolizmasında rolleri bulunan pirofosforların hidrolize edilemeyen organik analoglarıdır. Kemik yapım bölgelerinde kemik mineral yüzeylerine yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Osteolizis esnasında osteoklastlar ile bifosfonatların etkileşmesi sonucu aşırı kemik rezorpsiyonu inhibe edilmektedir (40). Ek olarak, yüksek oranda güçlü nitrojen içeren bifosfonatlar osteoklast matürasyonunu engelleyebilmektedir. İlk kuşak bifosfonatların multiple myeloma ve meme kanserinin osteolitik metastazlarında etkili olmasına rağmen, prostat kanserinin kemik metastazlarında etkilerinin minimal olduğu görülmüştür. Kemik ağrısından yakından hormona dirençli prostat kanserli 57 hastaya etidronate i.v. 5 mg/kg dozda başlanıp p.o. 400 mg/gün dozla devam edilmesinin ağrı seviyesi ve analjezik kullanımına, plaseboya göre, önemli katkı sağlamıştır (41). Benzer şekilde, bir başka bifosfonat pamidronate metastatik prostat kanserlilerde 90 mg dozda i.v. yolla 3 haftada bir toplam 27 hafta uygulanmıştır ve ağrı palyasyonunda etkili olmadığı görülmüştür (42). Bir diğer bifosfonat clodronate 2080 mg/gün dozda p.o. verilmesi sonrasında da beklentiler hayal kırıcı olmuştur (43).

Bununla birlikte üçüncü kuşak bifosfonat zoledronik asit prostat kanserinin kemik komplikasyonlarının engellenmesinde potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. Saad

*“Kemikte tutulan sistemik radyofarmasötiklerin, yaygın semptomatik kemik metastazları olanlarda palyasyon sağlamasında ve yeni semptomatik bölgelerinin ortaya çıkmasının geciktirmesinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. Diyafragmanın her iki tarafında kontrol altına alınamayan ağrılı kemik metastazları olan hormona dirençli prostat kanserlilerde strontium-89 uygulanma indikasyonu olduğu bildirilmektedir (29).”*

ve arkadaşları kemik metastazı saptanan hormona dirençli prostat kanserli 643 hastaya randomize olarak 4 mg zoledronik asit, 8 mg zoledronik asit veya plasebo vermişlerdir (44). Daha sonra 8 mg zoledronik asit dozu renal toksisite gerekçesi ile 4 mg a indirilmiştir. zoledronik asit 15 dakikalık i.v. infüzyonla 3 haftada bir olmak üzere toplam 15 uygulanmıştır. Tüm hastalara ek olarak p.o. kalsiyum ve vitamin D verilmiştir. zoledronik asit, iskelet ile ilgili olaylarda %25 (%33 vs. %44) ve patolojik kırık görülme sıklığında %41 (%13 vs. %22) azalma sağlamıştır. Ayrıca iskelet ile ilgili ilk olayın gelişmesini 3 aydan daha fazla geciktirmiştir. Buna karşılık BPI skorunda tedavi gruplarında sadece 3. ayda azalma görülürken tedavinin ilerleyen dönemlerinde bu tür bir etkiye rastlanmamıştır. En iyi sonuçlar 8 mg zoledronik asit dozunda elde edilmiştir. Aynı çalışmanın 24 ay gibi uzun süreli sonuçlarına göre de zoledronik asit prostat kanserinin kemik metastazlarına bağlı ağrının kontrolünde etkili bulunmuştur (45).

### Sistemik kemoterapi

Sistemik kemoterapötik ajanların metastatik prostat kanserlilerdeki kemik ağrılarındaki palyatif etkiye sahip oldukları bildirilmektedir. Hormona dirençli prostat kanserlilerde sistemik kemoterapinin etkisini araştıran çok merkezli bir çalışmada 1006 hastaya randomize olarak docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> dozda 3 haftada bir, docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> dozda haftada bir veya mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup>

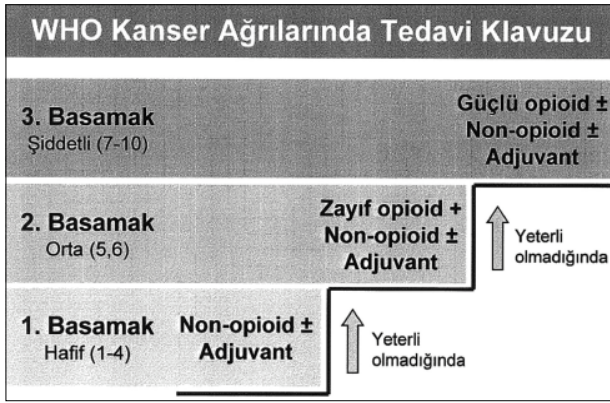
dozda 3 haftada bir verilmiştir (46). Tüm hastalarda tedaviye günde iki kez 5 mg prednison eklenmiştir. Ağrı azalmasına 3 haftalık docetaxel grubunda (%35), mitoxantrone grubundakilere (%22) göre daha sık rastlanmıştır (p 0.01). Ağrı azalmasının ortalama süresi gruplar arasında önemli farklılık göstermemiştir. Bunun yanısıra yaşam kalitesinde düzelenlerin yüzdesi docetaxel gruplarında, mitoxantrone grubuna göre, önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Southwest Oncology Group tarafından hormona dirençli prostat kanserlilerde yaşam kalitesinde ve kemik ağrısının palyasyonu için planlanan çalışmada docetaxel ve estramustine ile mitoxantrone ve prednison kombinasyonlarının etkileri karşılaştırılmıştır ve her iki kombinasyon arasında ağrı palyasyonu ve yaşam kalitesindeki düzelmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (47). Semptomatik hastalarda ağrının ve diğer semptomların azaltılmasında tek başına prednison, kemoterapötik ajanlar ile kombinasyonlarına göre daha az başarılı olmaktadır. Hormona dirençli metastatik prostat kanserlilerde mitoxantrone ve prednison kombinasyonunun ağrı ve kalitesine etkisi sadece prednison tedavisinden daha üstün bulunmuştur (48).

### Analjezi

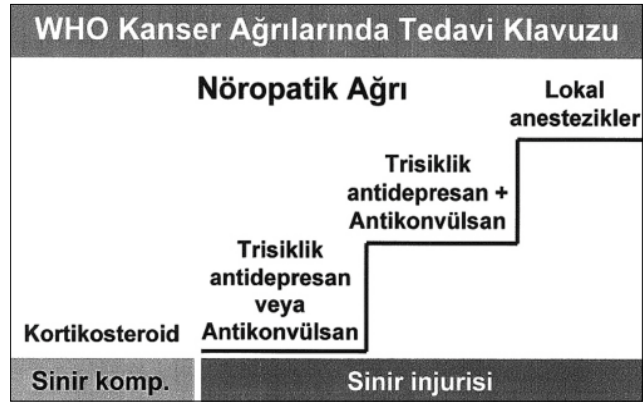
Optimal düzeyde ağrı kontrolü ağrının tipinin doğru belirlenmesi, şiddetinin doğru seçimi ve bunu takiben uygun ilaç veya ilaçların seçilerek doğru doz titrasyonlarının yapılması gereklidir. WHO 1990 yılında kanser ağrılarının şiddetlerine göre bir tedavi kılavuzu yayımlamıştır (49). Bu kılavuza göre hafif şiddetteki nokisepitif ağrılar için ilk adım olarak bir nonopioid başlanması, gerekirse bir adjuvant ilacın eklenmesi önerilmektedir (Şekil 2). Ağrı hafiflemez veya şiddetlenirse, ikinci basamakta uygulanan tedavi bir zayıf opioid (codeine, hydrocodone ve oxycodone gibi) güçlendirilmelidir. Üçüncü basamakta ise güçlü opioidlere (morphine, hydromorphone ve fentanyl gibi) geçilmelidir. Ağrının şiddetine göre tedaviye ikinci veya üçüncü basamaktan başlanabilir. Nöropatik ağrılarda ise neden sinir kompresyonu ise kortikosteroid, sinir yaralanması ise ilk basamakta trisiklik antidepressan veya antikonvülsan, ikinci basamakta her ikisinin kombinasyonu ve üçüncü basamakta lokal anestezikler önerilmektedir (Şekil 3).

### Acetaminophen

Acetaminophen antiinflamatuvar etkisi olmamasına rağmen, minimal yan etkiye sahip olması nedeniyle sıklıkla kanser ağrı-



Şekil 2. Şekil 2. Nokiseptif ağrılar için tedavi



Şekil 3. Nöropatik ağrılar için tedavi

sının kontrolünde kullanılan ilaçlar arasında adjuvant olarak yer almaktadır. Antiplatelet, gastrik ve renal fonksiyon bozukluğu gibi yan etkiler nedeniyle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılmadığı durumlar için bir alternatif oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra opioid koruyucu potansiyele sahip olduğu görülmüştür. Tek başlarına veya zayıf opioidler ile kombine formüle edilmişlerdir.

### Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ)

NSAİ doku inflamasyonu veya kemik metastazlarına bağlı ağrılarda etkili analjezi sağlamaktadırlar. Genellikle hafif veya orta şiddetteki ağrılarda başlangıç tedavisi olarak tercih edilmektedir. Ek olarak ağrı kontrol alınmadığında veya şiddetlendiğinde adjuvant ilaç olarak yararlanılmaktadır. Etkilerini esas olarak injuri bölgesinde arachnoid asitin prostaglandin ve leukotrine dönüşümünü sağlayan cyclooxygenase enzimini inhibe ederek göstermekle birlikte santral etkilerinin de olduğu bildirilmektedir (50). Opioidler ile farklı etki mekanizmasına sahip olmaları nedeniyle opioidler ile kombinasyonları ilave analjezi sağlamaktadır (51). Bu kombinasyon aynı analjezi için her ikisinin daha düşük dozlarında verilmesine olanak tanımaktadır.

NSAİ ile tolerans veya bağımlılık söz konusu olmamakla birlikte tavan (ceiling) etkisi görülmektedir ve doz artırılması analjezi seviyesini değil yan etki görülme riskini yükseltmektedir. NSAİ'lar klasik antiplatelet yan etkileri nedeniyle kanamada artışa ve hepatik ve renal fonksiyon bozukluklarına yol açmaktadırlar. İlk NSAİ ile maksimum veya tavan dozunda minimal analjezi sağlandığında veya tolere edilemeyen yan etkiler gösterdiğinde tedavi sonlandırılmadan önce başka bir NSAİ'ya geçilmelidir. Cyclooxygenase-2 yi selektif olarak inhibe eden yeni kuşak NSAİ'lar (celecoxib ve rofecoxib gibi) ile cyclooxygenase-1 inhibisyonundaki yan etkiler görülmemektedir (52).

### Opioidler

Opioidler orta derecede veya şiddetli kanser ağrılarının tedavisinde ana dayanaktır. Santral sistemindeki ve diğer bölgelerdeki  $\mu$ -opioid reseptörleri uyarak etkilerini göstermektedirler. Morphine komplet opioid reseptör agonisti olduğu için vücutta doğal olarak oluşan opioidlerin etkilerini taklit etmektedir. Nokiseptif ağrılarda çok etkili olmakla birlikte nöropatik ağrılarda etkilerinin zayıf olması nedeniyle başka bir analjezik ile kombinasyonları gerekmektedir (53). Kanser ağrılarının kontrolü için opioid seçiminde en önemli prensip ağrının şiddetine ve verilecek yola göre yapılmasıdır. Genellikle oral preparatlar tercih edilmektedir. Bulantı, kusma, disfaji veya barsak motilite bozukluğu gibi nedenlerle oral verilemediğinde parenteral, rektal, transdermal veya nöroaksiyal gibi alternatif yollar kullanılmalıdır. Hızlı titrasyon veya yüksek dozlar gerektiğinde parenteral yol tercih edilmelidir. Nöroaksiyal uygulamalar, daha düşük opioid dozlarının yeterli olması nedeniyle doz artırımından kaçınılmasına ve daha az yan etki ile ağrı kontrolüne olanak sağlamaktadır. Opioidlerin doz titrasyonu rölatif olarak kolaydır. Standart bir dozları ve doz aralığı bulunmamaktadır. Her hasta ayrı değerlendirilmelidir ve yan etkilerin tolere edilemez aşamaya gelmeden analjezi sağlayacak şekilde doz titrasyonu yapılmalıdır. Pek çok kanser hastasında ağrı persistan karakterde olduğundan ve kan seviyesindeki dalgalanmaların breakthrough ağrı ve yan etki görülme risklerini artırabileceğinden düzenli aralıklarla verilmelidir. Opioid tedavisinde tolerans ile karşılaşıldığında başka bir opioid ile değiştirilmesi dikkate alınmalıdır. Bazı kanserlerde sistemik kemo-terapi, radyoterapi veya cerrahi girişimler gibi hastalığın primer tedavisi ile ağrının şiddeti azaldığında opioidler kesilmeli veya en azından dozu azaltılmalıdır.

Kanser ağrılarının tedavisinde önemli bir konuma sahip opioidlerin kullanımında bazı

hastalar ve doktorlar bağımlılık gelişebileceği konusunda gereksiz bir korku duymaktadırlar. Psikolojik bağımlılık, fiziksel bağımlılık ve tolerans birbirinden tamamen farklı kavramlardır. Psikolojik bağımlılık tıbbi gerekçeler (ağrının giderilmesi) dışında opioid kullanılması için dayanılmaz istek duyulmasıdır. Opioidin ani kesilmesi sonrası anksiyete, irritabilite, üşüme-titrete, lakrimasyon, rinit, bulantı-kusma, abdominal kramplar ve diyare gibi semptomlar ile karşılaşmaktadır. Bu semptomlar kısa etkili opioid alanlarda 6-12 saat sonra, uzun etkili opioid alanlarda ise daha geç ( $\geq 24$  saat) ortaya çıkmaktadır. Düşünüldüğünden çok daha ender görülmektedir. Fiziksel bağımlılık vücudun kullanılan ilacın varlığına bir süre sonra adaptasyon göstermesidir. Fiziksel bağımlılık gelişenlerde ilacın ani kesilmesi ile bulantı, kramp ve huzursuzluk gibi istenmeyen fiziksel etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle tedavinin sonlandırılması planlandığında önlem olarak ilaç dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Tolerans ise vücudun opioidlere adaptasyon göstererek ağrı kontrolü için dozun artırılmasına gerek duyulmasıdır.

Opioidlerin en sık karşılaşılan yan etkileri konstipasyon, sedasyon, bulantı, kusma ve solunum depresyonudur. Bunlar dışında daha az olasılıkla ağız kuruluğu, üriner re-

*“Prostat kanserlilerde kemik rezorpsiyonu kemik ağrısı ve iskelet komplikasyonları görülme riskinde artış ile ilişkilidir (39). Bu nedenle aşırı osteolizisin inhibisyonu ve kemikte homeostazın düzenlenmesi iskelet sistemi morbiditesinin önlenmesinde ve tedavisinde önemli gözükmektedir.”*

*“Kanser ağrılarının tedavisinde önemli bir konuma sahip opioidlerin kullanımında bazı hastalar ve doktorlar bağımlılık gelişebileceği konusunda gereksiz bir korku duymaktadırlar. Psikolojik bağımlılık, fiziksel bağımlılık ve tolerans birbirinden tamamen farklı kavramlardır”*

tansiyon, pruritus, öfori, disfori, uyku bozukluğu, cinsel disfonksiyon ve uygunsuz ADH salınımı gibi istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Opioidlerin bu sayılan yan etkileri her hastada farklı geliştiğinden opioid tedavisi verilenler yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir. Sadece sık görülen yan etkiler için profilaktik önlem alınmalıdır. Buna rağmen yan etkiler ciddi bir sorun olarak ortaya çıktığında opioidin değiştirilmesi bir çözüm olabilir.

Konstipasyon opioid tedavisinin olağan bir sonucudur. Opioidlerin intestinal peristaltizmi inhibisyonu ile gelişmektedir. Konstipasyona yol açabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra hafif konstipasyonlarda beslenmenin düzenlenmesi ve hafif laksatifler, şiddetli konstipasyonlarda ise stimülan katartikler verilmelidir. Opioid tedavisine bağlı bulantı ve kusma görülme sıklığı %10-40 oranlarında bildirilmektedir (54). Bulantı

ve kusma zamanla azalmakla birlikte antiemetik tedavilere çok iyi yanıt vermektedir. Sedasyon opioid tedavisinin bir başka can sıkıcı istenmeyen etkisidir ve sıklıkla dozu arttırmalarında karşılaşılmaktadır, ancak hızla tolerans geliştiği unutulmamalıdır. Kalıcı sedasyonların tedavisinde dikkate alınması gereken önlemler opioid dozunun azaltılarak doz aralığının kısaltılması veya bir başka opioidle geçilmesidir. Bu çabalar yetersiz kaldığında santral sinir sistemi uyaranları tedaviye eklenmelidir. Bununla birlikte solunum depresyonu ciddi boyutlara ulaştığında opioid antagonisti olan naloxone ile müdahale edilmelidir. Naloxone dozu solunum fonksiyonunu düzelterek, ancak analjezi etkisini azaltmayacak şekilde titre edilmelidir.

### Adjuvant ilaçlar

Trisiklik antidepressanlar, özellikle nöropatik, kanser ağrılarının tedavisinde adjuvant ilaç olarak oldukça yararlıdır (55). Opioidlerin analjezik etkisini güçlendirmektedirler. Bunun yanı sıra sedatif etkileri nedeniyle kanser hastalarında sıklıkla görülebilecek uykusuzluk ve depresyon gibi problemlerin çözümüne de yardımcı olmaktadır (51,56). Bu nedenle trisiklik antidepressanlar geceleri verilmektedir. Amitriptyline en sık kullanılan antidepressandır. Analjezik etkisi 1-2 hafta sonra başlamaktadır ve maksimal düzeye 4-6 hafta sonra ulaşmaktadır. Tedaviye düşük dozlarda (10-25 mg) başlanmaktadır ve her 2-4 günde bir 10-25 mg artırılmaktadır. Amitriptyline sedatif etkisi nedeniyle opioid tedavisi ile görülebilecek solunum depresyonunu şiddetlendirebileceği unutulmamalıdır. Ek olarak ağız kuruluğu, konstipasyon ve üriner retansiyon gibi antikolinergik yan etkilerinin olduğu

bilinmektedir. Bu durumlarda antikolinergik etkileri daha zayıf norriptyline veya desipramine gibi sekonder aminler tercih edilmelidir (57).

Antikonvülsanlar nöropatik ağrı tedavisinde, özellikle yanıcı ve batıcı ağrılarda, etkilidir (58). Nöropatik ağrılarda sıklıkla trisiklik antidepressanlar ile kombine verilmektedir. Carbamazepine uzun yıllar kullanılmasına rağmen bugün için yan etki görülme riski daha düşük gabapentine tercih edilmektedir.

Lokal anestezi ve antiaritmik ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde yararlanılabilecek bir başka seçenek olarak bulunmaktadır. Mexiletine nöropatik ağrı tedavisinde etkili bir adjuvant ilaçtır (59). Antiaritmik olarak kullanılmalarına rağmen, normal ileti sistemi olanlarda kardiyak impuls üzerindeki etkisi minimaldir. Sinir iletimi üzerindeki aksiyon yeri nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan farklı olduğundan her biri ile kombinasyon yararlıdır.

Kortikosteroidler spinal kord kompresyonu veya intrakranial basınç artımlarda ortaya çıkan ağrılarda ödemi azaltarak etkili analjezi sağlarlar. Buna ek olarak terminal dönemdeki kanser hastalarında iştahsızlık ve buna bağlı kaşeksinin tedavisinde de yararlıdır.

### İnvaziv tedaviler

Uygun analjeziklerin uygun dozlarına rağmen ağrı devam ederse veya ilaçların yan etkileri tolere edilemiyorsa, invaziv tedavi indikasyonu vardır. İnvaziv tedavi seçenekleri sinir veya pleksus blokları, nöroaksiyal veya parenteral infüzyonlar ve cerrahi nöroablasyondur.

### Kaynaklar

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. CA. Cancer J Clin 1997;49:5-27
2. Siddiqui NA, Shetty KR. Osteoporosis in older men: discovering when and how to treat it. Geriatrics 1994;54:20-37
3. Ross RW and Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2002;167:1952-1956
4. Morote J, Martinez E, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Encabo G, et al. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. Eur Urol 2003;44:661-665
5. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001;27:165-176
6. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. Cancer 2000;88(suppl 12):2989-2994
7. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasolis G, Gorzegno G, Bellina M, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. J Urol 2000;164:1248-1253
8. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W and Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. J Urol 2002;168:1005-1007
9. Kostenuik PJ, Singh G and Orr FW. Transforming growth factor  $\beta$  upregulates the integrin-mediated adhesion of human prostatic carcinoma cells to type I collagen. Clin Exp Metastasis 1997;15:41-52
10. Cooper CR, Chay CH, Gendernalik JD, Lee HL, Bhatia J, Taichman R, et al. Stromal factors involved in prostate carcinoma metastasis to bone. Cancer 2003;97(suppl 3):739-747
11. Dai J, Keller J, Zhang J, Lu Y, Yao Z and Keller ET. Bone morphogenetic protein-6 promotes osteoblastic prostate cancer bone metastases through a dual mechanism. Cancer Res 2005;65:8274-8285
12. Feeley BT, Krenek L, Liu N, Hsu WK, Gamradt SC, Schwarz EM, et al. Overexpression of noggin inhibits BMP-mediated growth of osteolytic prostate cancer lesions. Bone 2006;38:154-166
13. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. Cancer 1997;80(suppl 8):1581-1587
14. Guise TA, Yin JJ, Mohammad KS. Role of endothelin-1 in osteoblastic bone metastases. Cancer 2003;97(suppl 3):779-784

15. Hall CL, Kang S, MacDougald OA and Keller ET. Role of Wnts in prostate cancer bone metastases. *J Cell Biochem* 2006;97:661-672
16. Keller ET. The role of osteoclastic activity in prostate cancer skeletal metastases. *Drugs Today (Barc)* 2002;38:91-102
17. Keller ET, Brown J. Prostate cancer bone metastases promotes both osteolytic and osteoblastic activity. *J Cell Biochem* 2004;91:718-729
18. Mori K, Le Goff B, Charrier C, Battaglia S, Heymann D, Rédini F. DU145 human prostate cancer cells express functional receptor activator of NFkappa B: new insights in the prostate cancer bone metastasis process. *Bone* 2007;40:891-990
19. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-8
20. Payne R. Mechanisms and management of bone pain. *Cancer* 1997;80(suppl 8):1608-1613
21. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997;45:109-116
22. Di Lorenzo G, Autorino R, Ciardiello F, Raben D, Bianco C, Troiani T, et al. External beam radiotherapy in bone metastatic prostate cancer: impact on patients' pain relief and quality of life. *Oncol Rep* 2003;10:399-404
23. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR. Randomized trial of single versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-240
24. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-109
25. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804
26. Kasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy<sub>x1</sub>) versus multiple fractions (3 Gy<sub>x10</sub>) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006;79:278-284
27. Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T: Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases –an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004;4:71
28. Chow E, Danjoux C, Wong R, Szumacher E, Franssen E, Fung K, et al. Palliation of bone metastases: a survey of patterns of practice among Canadian radiation oncologists. *Radiother Oncol* 2000;56:305-314
29. Brundage MD, Crook JM, Lukka H. Use of strontium-89 in endocrine-refractory prostate cancer metastatic to bone. Provincial Genitourinary Cancer Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1998;2:79-87
30. Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF, Resche I. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1487-1493
31. Sciuto R, Festa A, Rea S, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Maini CL. Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002;43:79-86
32. Sartor O, Reid RH, Haksins PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE et al. Quadramet 424Sm10/11 Study Group. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63:940-945
33. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, Quick DP, Ell PJ. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007;109:637-643
34. Dolezal J, Vizda J, Odrázka K. Prospective evaluation of samarium-153-EDTMP radionuclide treatment of bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urol Int* 2007;78:50-57
35. Liepe K, Kropp J, Runge R, Kotzerke J. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. *Br J Cancer* 2003;89:625-629
36. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IG, Reinhardt M, Ezziddin S, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol* 2003;21:2869-2875
37. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997;80(suppl 8):1546-1556
38. Clarke NW, McClure J, George NJR. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 1991;68:74-80
39. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001;166:2023-2031
40. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97:2692-2696
41. Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol* 1989;141:85-87
42. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. 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;21:4277-4284
43. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, et al; Mrc Pr05 Collaborators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1300-1311
44. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468
45. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-882
46. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Eng J Med* 2004;351:1502-1512
47. Berry DL, Moynihan CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, et al. Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 2006;24:2828-2835
48. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999;17:1654-1663
49. Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO expert committee. World Health Organization. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1990;804:1
50. Goodwin JS. Mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory agents. *Am J Med* 1984;77:57-64
51. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Eng J Med* 1996;335:1124
52. Glaser K, Sung M-L, O'Neill K, Belfast M, Hartman D, Carlson R, et al. Etodolac selectively inhibits human prostaglandin G/H synthase 2 (PGHS-2) versus human PGHS-1. *Eur J Pharmacol* 1990;281:107-111
53. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400
54. Campora E, Merlini L, Pace M, Bruzzone M, Luzzani M, Gottlieb A, Rosso R. The incidence of narcotic-induced emesis. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:428-430
55. Onghena P, van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992;49:205-219
56. Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, Dubner R. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:305-312
57. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Eng J Med* 1992;326:1250-1256
58. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995;311:1047-1052
59. Sloan P, Basta M, Storey P, von Gunten C. Mexiletine as an adjuvant analgesic for the management of neuropathic cancer pain. *Anesth Analg* 1999;89:760-761