

**9. PALLIATION VED AVANCERET PROSTATACANCER**

Forfattere: HH+LB

Revideret: Oktober 2018

Næste revision: Oktober 2019

Som sygdommen skrider frem tilstøder eller recidiverer komplicerende manifestationer ofte, trods relevant og intensiveret såvel endokrin som anden behandling.

Nedennævnte fysiske symptomer er hyppige og generende. En holistisk og støttende tilgang til patienten er vital for optimal behandling og en koordineret, multidisciplinær indsats omfattende urolog, onkolog, sygeplejerske, fysioterapeut og evt. andre faggrupper anbefales (1;2).

**1. Smertegivende knoglemetastaser**

Knoglemetastaser forekommer ved avanceret PC hos ca. 80%. Smertebehandling er essentiel for opnåelse af en normal dagligdag og så god almen tilstand som muligt (3).

**1.1. Ekstern strålebehandling**

Strålebehandling af smertegivende knoglemetastaser kan tilbydes ved insufficient effekt af eller uacceptable bivirkninger til analgetika. Kan også anvendes som primær behandling ved enkelt focus. Der er oftest tale om ambulant behandling med enkelt dosis 8 Gy, idet der ikke med sikkerhed er påvist bedre effekt ved et fraktioneret regime (4-7). Smertereduktion og/eller nedsat analgetikabehov ses hos ca. 70-80 %. Ved manglende effekt kan behandlingen forsøges gentaget. Genbehandling afhænger dog af lokalisation og dermed risiko for normalvævsskade. I sjældne tilfælde ved multiple metastaser kan forsøges halvkropsbestråling, men det kræver særlig erfaring samt understøttende behandling under indlæggelse.

**1.2. Analgetika**

Smertende enkeltfoci kan behandles effektivt med strålebehandling som førstevalg for at undgå medicininducerede bivirkninger (8;9). Ved mere udbredt sygdom er der ofte behov for analgetika. Principperne er i henhold til WHO's smertetrappe (10) med peroral medicinering på faste tider og anvendelse af non-opioider (paracetamol, NSAID) til mild smerte, svage opioider (ex. tramadol) som supplement ved mere moderat smerte og ved stærke smerter umiddelbart opstart af opioider (ex morfin, oxycodon). Man bør ikke forsøge skift mellem flere NSAID eller svage opioider ved mangelfuld virkning af disse, men i stedet overgå til stærke opioider (10). Opioidbehandling bør sædvanligvis gives peroralt hos denne patientkategori med normal tarmfunktion, idet hedeure og svedudbrud kan reducere effekten af smertepaster. Subcutan administration via butterfly kan med fordel anvendes kortvarigt under indlæggelse ved titrering eller ved p.n. medicin.

Morfin er førstevalgspræparat (11;12), alternativt oxycodon, især ved afficeret nyrefunktion. Kvalme i opstartsfase ses hos ca. 30%. Den aftager indenfor den første uge og må ikke forveksles med intolerance.

Kan forsøges kuperet med haloperidol 0,5 mg sc/po x 2-3 daglig. Opioid ordineres både som depotpræparat og hurtigtvirkende p.n. medicin. P.n. dosis skal korrigeres ved dosisøgning af depotpræparatet og er som hovedregel ca. 1/6 af den totale døgndosis af depotpræparatet. Obstipation er nærmest obligat og laxantia skal ordineres, såvel af bulk som peristaltikfremmende type.

Metastaser i columna kan føre til nerverodspåvirkning og neuropatisk smerte. Behandling heraf nødvendiggør ofte medicinering med antiepileptika eller antidepressiva (13). Steroider i form af prednisolon kan virke smertestillende, også ved knoglemetastaser og nerverodspåvirkning (14;15). Behandling af neuropatisk smerte kan være kompliceret og er ofte en specialisopgave. Multidisciplinær indsats med deltagelse af smerteklinik og palliative teams bør prioriteres.

### 1.3. Stabiliserende ortopædkirurgi

Såvel osteoporotiske som metastasebetingede frakturer kan ses. Profylaktisk osteosyntese kan overvejes under hensyntagen til prognose ved fund af 50% reduktion af corticalis (3;13), idet der, udover bedret livskvalitet og mobilitet, i visse undersøgelser også er påvist forlænget overlevelse (16;17).

Fraktur mistænkes ved pludselig forværring af smerter i metastaseramte regioner eller ved kendt osteoporose, og behandlingen bør følge vanlige principper for frakturbehandling, inklusiv osteosyntese (16), idet stabilisering kan være med til at gøre simple forflytninger smertefri og muliggøre terminalpleje i hjemmet. Vertebroplastik og kyphoplastik er to minimalt invasive teknikker, som bør erindres ved smertefulde kompressionsfrakturer i columna (18).

## **2. Kompression af medulla spinalis og cauda equina**

Medullær kompression, hyppigst i columna thoracalis, forekommer hos 5-10 % af patienter med metastaserende PC (19;20). Symptomerne er tiltagende rygsmerter, radikulære smerter, motoriske og sensoriske udfald samt sphincterforstyrrelser (19;21;22). Symptomerne kan være ukarakteristiske og diskrete og ved mindste mistanke må diagnosen af- eller bekræftes akut med MR af columna totalis. Der gives højdosis steroidbehandling med prednisolon (23). Hurtig behandling er vigtig, og efter MR skal patienten konfereres mellem urolog, onkolog og rygkirurg.

Ved debutsymptom på PC skal androgen deprivation igangsættes akut. Kirurgisk kastration er at foretrække. Hvis definitiv diagnose ønskes afklaret forinden, anbefales LHRH-**antagonist** (degarelix). Påbegyndelse af LHRH agonister i denne situation er kontraindiceret.

Hvis patienten allerede er i kastrationsbehandling bør se-testosteron kontrolleres. Ved værdi  $>1,7\text{nmol/l}$  bør der foretages akut orkiektomi, alternativt gives degarelix. Ved testosteron i kastratniveau, må supplerende hormonmanipulation afhænge af hidtidige behandling. Ved monoterapi med bicalutamid skal der ske skift til kastration, enten kirurgisk eller med degarelix.

Behandlingen af den medullære kompression vil afhænge af symptomvarighed, prognose og almentilstand

samt kompressionens udbredelse. Hvis der ikke kan tilbydes akut kirurgi med dekompression (21;24) bør der gives akut strålebehandling (25;26). Strålebehandlingen vil bestå af 1-10 behandlinger. Både kirurgi og strålebehandling er effektive. Muligvis er operativ medullær dekompression efterfulgt af strålebehandling mere effektiv end strålebehandling alene (24). Ifølge et Cochrane review er kirurgi dog primært anvendeligt ved kortvarige pareser (<48 timer), lokaliseret kompression og forventet restlevetid >3 måneder (27). Resultaterne er dårlige, hvis pareserne når at blive manifesterede, men fuld restitution (normal motorik og fravær af sphincterforstyrrelser) kan opnås (26;28-30). Fornyet medullær kompression optræder hos op mod 15 % af patienterne (19;26) og genhenvisning til kirurgi eller strålebehandling skal overvejes.

### **3. Lokale komplikationer**

#### **3.1. Ureterobstruktion**

Skyldes oftest indvækst af tumor i trigonum, men lymfeknudemetastaser, tumorinfiltration i retroperitoneum eller sequelae til strålebehandling kan også være årsag (31). Ved mCRPC er obstruktionen tegn på progression. Beslutning om aflastning af øvre urinveje vil afhænge af patientens almene tilstand og må altid individualiseres (32-34). Ofte aflastes kun bedst fungerende nyre, såfremt der herved kan opretholdes tilfredsstillende nyrefunktion.

Er patienten ikke allerede i endokrin behandling, er prognosen betydeligt gunstigere. Aflastning bør være bilateral såfremt begge nyrer fungerer, bedømt ved renografi og UL. Den enkleste metode til aflastning er ultralydvejledt anlæggelse af perkutan nefrostomi. Alternativt, eller på et senere tidspunkt, når nyrefunktionen er normaliseret efter nefrostomier, bør JJ-katetre overvejes. Ved enhver anlæggelse af disse sikres, at forholdene i blære/urethra er acceptable, så fordelene opvejer de mulige gener i form af hæmaturi, flankesmerter og behov for kateterskift i anæstesi (35). Som alternativ til JJ-katetre findes metalstents. Disse har endnu ikke vundet større indpas i DK, trods resultater med åbentstående stents hos 40-76% efter mere end 12 måneder. Strålebehandling mod retroperitoneale metastaser kan have effekt ved ureterobstruktion. Hos enkelte i meget god almentilstand kan åben operation med neoimplantation af ureteres eller anlæggelse af Bricker-konduite komme på tale.

#### **3.2. Symptomer fra nedre urinveje (LUTS) og hæmaturi**

Indvækst i blærehals, urethra, sphincter og bækkenbund kan give udtalt påvirkning af såvel kontinens som flow, og LUTS ses hos 27% i sidste leveår (36;37).

Retention afhjælpes med KAD og eventuelt TUR-P. Hos disse patienter er der en risiko på 10% for inkontinens og resektionen bør begrænses til en "kanal".

Hæmaturi kan udover infektion skyldes lokal tumorvækst. Konservativ behandling med KAD samt blæreskylning vil ofte afhjælpe blødningen, men endoskopisk resektion/koagulation kan blive nødvendig. Ved recidiverende episoder kan hæmostaserende strålebehandling forsøges.

Inkontinens er belastende og kan ses uden forudgående resektion. Afhjælpes bedst ved urethralt KAD eller uridom, idet suprapubisk drænage ikke forhindrer udløb ved sphincterskade.

Tenesmer lindres med tabl. MAP eller kausal behandling.

### 3.3. Involvering af rektum og plexus sacralis

Direkte invasion i rektum og plexus sacralis ved CRPC kan give obstipation på grund af stenose, men også tenesmi, blødning og perineale smerter ses. Palliativ strålebehandling kan overvejes og er ofte effektiv, men aflastning med kolostomi kan blive aktuel (38).

Tenesmi og smerter kan være intractable trods ovennævnte interventioner i kombination med analgetika. Henvisning til smerteklinik er rationel og neurolyse af sacrale nerver kan forsøges (35). Dette er en effektiv måde at eliminere bækkensmerter på, men vil også svække såvel vandladning som defækation og nødvendiggøre aflastning. Signifikant smertelindring er også beskrevet efter cystoprostatektomi (39) og total bækkenexairese (40), men disse indgreb kræver excellent almentilstand.

## **4. Lymfødem**

Ødem ved avanceret PC skyldes oftest lymfatisk obstruktion. Penilt og scrotalt lymfødem kan medføre betydeligt besvær med hygiejne og vandladning, og ødem af underekstremiteterne kan give smerter, uro samt tyngdefornemmelse. Sårddannelser og recidiverende infektioner kan ses.

Den primære symptomlindrende behandling rettes mod lokal tumorvækst i form af hormonmanipulation eller kemoterapi. Strålebehandling mod forstørrede iliacale lymfeknuder kan forsøges. Yderligere lindrende behandling er baseret på hudpleje, manuel lymfedrænage og bandagering (41), gerne ved specialuddannet fysioterapeut. Diuretika er oftest virkningsløst ved lymfødem og bør kun forsøges kortvarigt.

## **5. Anæmi**

Anæmi ses hos 10% i det sidste leveår ved CRPC og skyldes ofte en kombination af flere faktorer.

Jerndepoterne kan være normale eller lave, og peroral jernbehandling kan forsøges, men optages sædvanligvis dårligt og forårsager obstipation (13;42). I stedet anvendes intravenøs indgift. Ved sikre anæmisymptomer bør behandling iværksættes, da anæmi har stor betydning på såvel fysisk som psykisk velbefindende og dermed livskvalitet (43). Blodtransfusion er effektivt, men kræver tilstedeværelse på hospital. Erythropoietin kan reducere behov for transfusion, men studier har påvist såvel øget morbiditet (bl.a. dyb venetrombose) som øget mortalitet og anvendes derfor sjældent ((44).

## **6. Palliation den sidste tid**

På et tidspunkt ophører behandlingseffekt eller –muligheder, og smerter, anæmi, LUTS og generel

svækkelse kan medføre behov for gentagne indlæggelser. Fokus bør da skifte fra PSA-kontrol til optimering af livskvalitet og symptomkontrol.

Der bør senest på dette tidspunkt søges terminaltilskud. Åben indlæggelse på stamafdeling med uhindret adgang til kontaktlæge på hospitalet sikres, ligesom god kontakt mellem stamafdeling, egen læge og hjemmepleje. Ved kompliceret symptomatologi kan henvises til smerteklinik eller palliativ afdeling/team. Symptomkontrol er helt essentiel, såvel fysisk og psykisk, men også socialt og åndeligt. Enhver behandling skal afvejes, og unødigt medicin bør seponeres. Behandling af smerter optimeres maksimalt, ligesom behandlingen af bivirkningerne til medicinen (obstipation, kognitiv dysfunktion mm). Prednisolon 25-50 mg dagligt (morgen) eller dexametason 0,5 mg kan anvendes i sygdommens sidste måneder med effekt på såvel kvalme, appetit, smerter, ødemer, almentilstand og humør (3;45;46).

Ved behov for lymfødem-behandling eller anden fysioterapi, eventuelt i hjemmet, kan dette søges via Terminalerklæring og §122 i Lov om social service.

## REKOMMANDATIONER

- Knoglemetastaser bør behandles med strålebehandling ved svigt/bivirkning af analgetika
- Smertegivende enkeltfoci kan behandles med strålebehandling før anvendelse af opioider
- Behandling af patologisk fraktur bør følge vanlige principper for frakturbehandling
- Ved manifest fraktur bør prognostiske overvejelser inddrages
- Tværsnit af- eller bekræftes akut med MR af columna totalis, og der gives højdosis steroid
- Operativ medullær dekompression efterfulgt af strålebehandling er mere effektiv end strålebehandling alene og bør foretrækkes
- Kastration (kirurgisk eller medicinsk) skal foretages akut ved dokumenteret tværsnit. Allerede iværksat kastration skal kontrolleres
- Ved omlægning af nefrostomi til JJ-katetre bør forhold i blære og urethra nøje overvejes forinden
- TUR-P ved PC og infravesical obstruktion bør begrænses til "kanal", og er behæftet med større risiko end normalt
- Palliativ strålebehandling kan anvendes ved såvel hæmaturi, ureterobstruktion og smerter udløst fra prostata/plexus sacralis
- Behandling med diuretika ved lymfødem oftest virkningsløs
- Pallierende strålebehandling mod iliacale lymfeknuder kan forsøges ved lymfødem
- Lindrende behandling med lymfødembehandling a.m. Føldi via specialuddannet fysioterapeut
- Symptomgivende anæmi bør behandles
- Ved anæmi bør jerndepoter kontrolleres og intravenøs jern kan forsøges
- Erythropoietin bør ikke anvendes

## Reference List

- (1) Clarke NW. Management of the spectrum of hormone refractory prostate cancer. Eur Urol 2006 Sep;50(3):428-38.

- (2) Kaya E, Feuer D. Prostate cancer: palliative care and pain relief. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(4):311-5.
- (3) Smith JA, Jr., Soloway MS, Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology* 1999 Dec;54(6A Suppl):8-14.
- (4) Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004721.
- (5) McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001793.
- (6) Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Mar 1;55(3):594-605.
- (7) Howell DD, James JL, Hartsell WF, Suntharalingam M, Machtay M, Suh JH, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013 Feb 15;119(4):888-96.
- (8) Pelger RC, Soerdjbalie-Maikoe V, Hamdy NA. Strategies for management of prostate cancer-related bone pain. *Drugs Aging* 2001;18(12):899-911.
- (9) Agarawal JP, Swangsilpa T, van der LY, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 Dec;18(10):747-60.
- (10) Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De CF. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7(1):93-6.
- (11) Hanks G, Cherny N, Christakis N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Fourth ed. Oxford University Press; 2010.
- (12) pro.medicin.dk. *Dansk Lægemiddel Information A/S* 2013
- (13) Thompson JC, Wood J, Feuer D. Prostate cancer: palliative care and pain relief. *Br Med Bull* 2007;83:341-54.
- (14) Twycross R, Wilcock A. *Symptom management in advanced cancer*. third ed. Radcliffe Medical Press; 2001.
- (15) Ok JH, Meyers FJ, Evans CP. Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies. *J Urol* 2005 Oct;174(4 Pt 1):1177-82.
- (16) Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1614-27.

- (17) Ristevski B, Jenkinson RJ, Stephen DJ, Finkelstein J, Schemitsch EH, McKee MD, et al. Mortality and complications following stabilization of femoral metastatic lesions: a population-based study of regional variation and outcome. *Can J Surg* 2009 Aug;52(4):302-8.
- (18) Masala S, Fiori R, Massari F, Simonetti G. Vertebroplasty and kyphoplasty: new equipment for malignant vertebral fractures treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 2003 Dec;22(4 Suppl):75-9.
- (19) Kuban DA, el-Mahdi AM, Sigfred SV, Schellhammer PF, Babb TJ. Characteristics of spinal cord compression in adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1986 Nov;28(5):364-9.
- (20) Tazi H, Manunta A, Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B, Guille F. Spinal cord compression in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2003 Nov;44(5):527-32.
- (21) Honnens de LM, Kvist E, Hjortberg P, Karle A. Adenocarcinoma of the prostate and metastatic medullary compression. A retrospective study of 22 patients. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(1):25-8.
- (22) Yalamanchili M, Lesser GJ. Malignant spinal cord compression. *Curr Treat Options Oncol* 2003 Dec;4(6):509-16.
- (23) Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A(1):22-7.
- (24) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005 Aug 20;366(9486):643-8.
- (25) Rades D, Fehlauer F, Stalpers LJ, Wildfang I, Zschenker O, Schild SE, et al. A prospective evaluation of two radiotherapy schedules with 10 versus 20 fractions for the treatment of metastatic spinal cord compression: final results of a multicenter study. *Cancer* 2004 Dec 1;101(11):2687-92.
- (26) Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Rudat V, Schulte R, Hoskin PJ. Evaluation of functional outcome and local control after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006 Feb;175(2):552-6.
- (27) George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006716.
- (28) Iacovou JW, Marks JC, Abrams PH, Gingell JC, Ball AJ. Cord compression and carcinoma of the prostate: is laminectomy justified? *Br J Urol* 1985 Dec;57(6):733-6.
- (29) Aass N, Fossa SD. Pre- and post-treatment daily life function in patients with hormone resistant prostate carcinoma treated with radiotherapy for spinal cord compression. *Radiother Oncol* 2005 Mar;74(3):259-65.
- (30) Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005 May 20;23(15):3366-75.

- (31) Liberman D, McCormack M. Renal and urologic problems: management of ureteric obstruction. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012 Sep;6(3):316-21.
- (32) Harris MR, Speakman MJ. Nephrostomies in obstructive uropathy; how should hormone resistant prostate cancer patients be managed and can we predict who will benefit? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(1):42-4.
- (33) Kouba E, Wallen EM, Pruthi RS. Management of ureteral obstruction due to advanced malignancy: optimizing therapeutic and palliative outcomes. *J Urol* 2008 Aug;180(2):444-50.
- (34) Kraemer PC, Borre M. [Relief of upper urinary tract obstruction in patients with cancer of the prostate]. *Ugeskr Laeger* 2009 Mar 9;171(11):873-6.
- (35) Clarke NW. The management of hormone-relapsed prostate cancer. *BJU Int* 2003 Nov;92(8):860-8.
- (36) Anast JW, Andriole GL, Grubb RL. Managing the local complications of locally advanced prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2007 May;8(3):211-6.
- (37) Khafagy R, Shackley D, Samuel J, O'Flynn K, Betts C, Clarke N. Complications arising in the final year of life in men dying from advanced prostate cancer. *J Palliat Med* 2007 Jun;10(3):705-11.
- (38) Esper P, Redman BG. Supportive care, pain management, and quality of life in advanced prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999 May;26(2):375-89.
- (39) Leibovici D, Kamat AM, Pettaway CA, Pagliaro L, Rosser CJ, Logothetis C, et al. Cystoprostatectomy for effective palliation of symptomatic bladder invasion by prostate cancer. *J Urol* 2005 Dec;174(6):2186-90.
- (40) Kamat AM, Huang SF, Bermejo CE, Rosser CJ, Pettaway CA, Pisters PW, et al. Total pelvic exenteration: effective palliation of perineal pain in patients with locally recurrent prostate cancer. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1868-71.
- (41) Foldi E, Foldi M, Weissleder H. Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. *Angiology* 1985 Mar;36(3):171-80.
- (42) Hedenus M, Birgegard G. The role of iron supplementation during epoietin treatment for cancer-related anemia. *Med Oncol* 2009;26(1):105-15.
- (43) Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. *Am J Health Syst Pharm* 2007 Feb 1;64(3 Suppl 2):S5-13.
- (44) Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007303.
- (45) Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989 May;7(5):590-7.
- (46) Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9(5):571-91.



