

ESTRACYT®

Dual action in prostate cancer

Antimitotic

Antigonadotropic

Antimitotic action

- Specific affinity to prostatic cells through estramustine-binding protein
- Cell death through interaction with the mitotic spindle
- Tumor mass reduction

Antigonadotropic action

- Antigonadotropic effect on the pituitary

Pharmacia

Representative Office
Dayka Gábor u. 3.
1118 Budapest
HUNGARY
Tel.: (36-1) 209-3480
Fax: (36-1) 269-8230

Magyar Urológia VI. évfolyam 3. szám 293. oldal (1994)

Debreceni Orvostudományi Egyetem
Urológiai Klinika
(igazgató: Pintér József dr.)

Az előrehaladott prosztatatarák klinikuma, a kezelés lehetőségei

Szokoly Viktor dr., Böszörményi-Nagy Géza dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: Az előrehaladott prostata carcinoma klinikai megjelenési formáit tárgyalják. A lokális progresszió hólyagnyaki, ureter és rectum elzáródást okozhat. A szisztémás progresszió elsősorban csontmetastasisok, haematológiai és anyagcsere-eltérések formájában jelentkezik. Irodalmi adatok és saját tapasztalatok alapján ismertetik a terápiás lehetőségeket.

MANIFESTATIONS AND TREATMENT OPTIONS OF ADVANCED PROSTATE CANCER

SUMMARY: Clinical manifestations of advanced prostate cancer are discussed. Local progression results bladder neck, ureteral and rectal obstruction, while metastatic disease presents bone metastasis, haematological and metabolic disorders. Based on current literature data and own experiences the possible treatment modalities are reviewed.

Key words: Prostatic neoplasms, carcinoma, metastasis, hormonal treatment, ureteral obstruction

A prostata carcinoma a férfiak leggyakoribb rákja, a betegek túlnyomó többsége már előrehaladott állapotban kerül felismerésre és kezelésre. A progresszió lehet lokális vagy szisztémás. A lokális progresszió elsősorban obstruktív tüneteket okoz, a szisztémás progresszió távoli szervi áttéteket jelent. A különböző manifesztációknak megfelelően diagnosztikus és terápiás megfontolások egyaránt felvetődnek. Meghatározó jellegű, hogy tünetmentes, vagy tumor okozta tünetekkel jelentkező, illetve, hogy még kezeletlen, vagy már kezelt és az addigi kezelésre rezisztenssé váló betegről van szó.

Hólyagnyaki obstrukció

Az előrehaladott prosztatatarák által okozott leggyakoribb tünet. Gyakorisága különböző irodalmi adatok szerint 17 és 72% közötti lehet (1, 2).

Hagyományos megoldása, a TUR egyes feltételezések szerint szerepet játszhat a tumor szóródásában. Az elképzelés alapjául Jonasson munkája szolgált, aki kimutatta, hogy a TUR során a prostatatumor sejtjei a keringésbe kerülnek (3).

Hanks szerint a resectióra szoruló betegek többsége a C és D stádiumba tartozott, és differenciálatlan volt a tumora (4). Ezzel kapcsolatos újabb tanulmányok nem erősítették meg, hogy a metastasisok kialakulásában a TUR-nak szerepe lenne (5, 6).

Prostatatárkos betegnél végzett TUR, különösen előzetes irradiáció után ismerten több szövődménnyel – fistula kialakulása, incontinentia – járhat (7). A posztoperatív időszakban jelentkező vérzés általában kevésbé reagál konzervatív vérzéscsillapító eljárásokra, mint a hyperplasia miatt végzett TUR után. Újabb tapasztalatok szerint nagy adag antiandrogén mindkét esetben vérzéscsillapító hatású lehet.

Prostatatárkos beteg vizeletrekedése esetén a kasztráció ösztrogén terápiával szintén hatásosnak bizonyult, Chute TUR-t csak akkor javasolt végezni, ha két hét elteltével mégsem tudna a beteg vizelni (8).

Mind a vizelet retenció, mind a fellépő heamaturia esetén hatékony lehet a sugárkezelés is (9). Ezt néhány betegünkönél magunk is tapasztaltuk a 80-as években.

Jelenleg úgy gondoljuk, hogy differenciálatlan daganatok, magas PSA értékek mellett tanácsosabb androgén deprivációs kezelést kezdeni és ha 3 hónap elteltével ez eredménytelennek bizonyul, akkor TUR-t végezni.

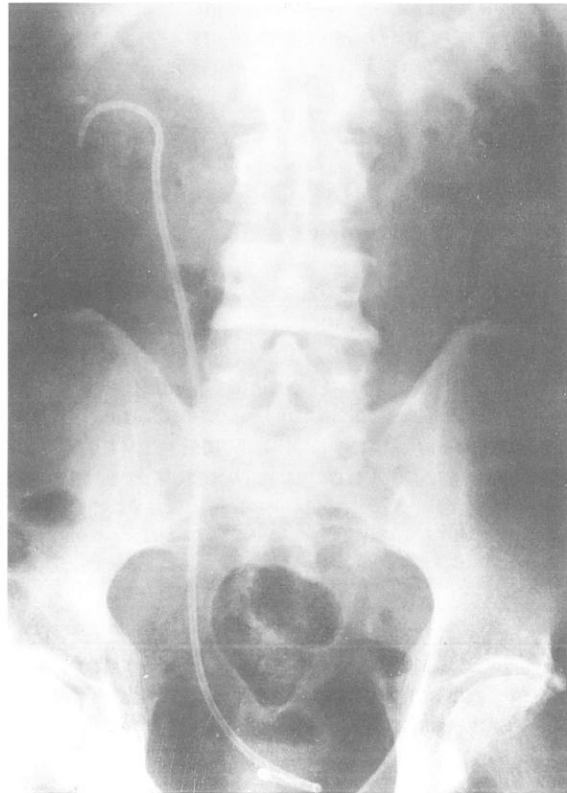
Hormon- vagy sugárrezisztens esetekben, recidíva esetén újabban a különféle húgycsőstentek alkalmazása jöhet szóba.

Ureter obstrukció

Az ureter obstrukcióját 80%-ban maga a tumor okozza az ureterovesicalis átmenet, a trigonum területén, 20%-ban pedig a metastaticus pelvis nyirokcsomók komprimálják az ureter kismedencei szakaszát (10). Az esetek $\frac{2}{3}$ részében kétoldali az elzáródás. A stage és a grade nem befolyásolja a gyakoriságot (11).

A kismedencei malignus folyamatok okozta ureter obstrukciók ismerten rossz prognózisúak (12). A prostatatumoros el-

1. ábra. Prostatatumor okozta kétoldali obstrukció, anuria miatt jobb oldalon percutan nephrostomiát létesítettünk. Teljes androgén blokádot kezdünk, majd a beteg kérésére a deviációt belső uretersínnel váltottuk ki. Az elvégzett urographián már oldódni látszik a bal oldali obstrukció is, a dupla-J katéter jól vezet. 3 hét múlva távolítottuk el, mikor az UH-vizsgálat már nem mutatott tágulatot egyik oldalon sem



záródás a kivétel, többen is jó eredményekről számoltak be, Michigan és Catalona 83%-os 1 éves, 61%-os 2 éves túlélést találtak (11). Megállapítják, hogy az obstrukció észlelése előtt felismert és kezelt prostatatumor esetén jobb a túlélés, mint a priméren így jelentkező daganatos betegnél.

Az ureter obstrukció megszüntetésében az ochiectomia 88%-ban, az irradiatio 25%-ban volt hatásos (11).

Endourológiai módszerek – percutan nephrostomia vagy dupla J-katéter – alkalmazása mindig az adott betegre szabott. A kétoldali elzáródással, uraemiás tünetekkel jelentkező betegnél célszerű egyik oldalon percutan nephrostomiát létesíteni, majd androgén blokádot kezdeni. Ha a 2–4 hét múlva végzett anterograd vizsgálat, vagy intravénás urographia szabad ureterelfolyást igazol, a nephrostomiás katétert el lehet távolítani (1. ábra). Generalizált metastasisok és hormonrezisztencia kialakulásakor kétoldali obstrukció esetén sincs értelme a vizeletdeviációnak (13, 14). Ugyanígy nem javítja a túlélést az egyoldali obstrukció megoldása sem (15).

A prostata carcinomás betegek évenkénti UH-vizsgálata és szérum creatinin kontrollja indokolt.

Rectalis obstrukció

Nem gyakori jelenség, az előfordulása 10% körüli. Bár a tumor a Denonvillier fascia két rétegét általában respektálja, de áttörheti és ilyenkor hasmenés, székrekedés, vérzés, tenesmus jelentkezhet. Előfordulhat, hogy a betegnek nincs vizelési panasz, ez félrevezető lehet (16). Rectum tumortól CT- és PSA-vizsgálat segítségével különíthető el. TUR esetén nagy a fistula kialakulásának veszélye. Az androgén blokkad hormondependens esetekben hatásos, de hosszú távon a prognózis rossz, az átlagos túlélés kevesebb, mint 1 év (17).

Csontmetastasisok, fájdalmak, törések

A betegek 80%-ában jelentkeznek csontmetastasisok (18, 19). A csontfájdalom a morbiditás egyik legjelentősebb tényezője. Létrejöttében feltételezik a prostaglandin szintézis szerepét, azonban a pontos mechanizmus nem ismert. Lehet állandó vagy intermittáló, mutathat napszaki változásokat, lehet migráló jellegű is. Lokalizáció szerint leggyakoribbak: derék-, csípő-, láb-, nyak-, váll- és a bordafájdalom. Fejfájás még kifejezett csontmetastasisok jelenléte esetén is ritka (20).

A diagnosztikában a csontscan elengedhetetlen.

A fájdalmak általában jól reagálnak androgén depresszióra. Az orchietomia hatása 14 órán belül észlelhető. Az orchietomiát elutasító betegnél meg lehet próbálni az intravénás dietilstilbösztrolt fájdalomcsillapítás céljából. Ketoconazole (400 mg 8 óránként) kedvező hatásáról Vanuystel és mtsai számoltak be (21).

A gyakorlatban jól bevált módszer a fájdalmas metastasis lokális besugárzása, mely az esetek 30%-ában biztosít fájdalommentességet, átlagosan hat hónapig (22). A diffúz csontfájdalmak kezelésére a radioaktív stronciumkezelés, vagy a féltest-, illetve teljestest- besugárzás alkalmazható (23, 24).

A hypophysectomia régóta ismert, mint palliáció, a trans-sphenoidalis új technikák birtokában az eljárás elterjedése várható.

Az előszeretettel használt estramustin az esetek 35%-ában szubjektív javulást eredményez. Johansson szerint azonban hormonrezisztens esetekben toxicitása nagyobb, hatékonysága viszont nem jobb, mint a medroxyprogesteron kezelése (25, 26, 27).

Patológiás csonttörések esetén a stabil osteosynthesis gyors fájdalomcsillapítást eredményez és korai mobilizálást tesz lehetővé. Ha a tumoros progresszió veszélyezteti a törvégek stabilitását, a műtét kiegészíthető sugárkezeléssel.

A fájdalomcsillapítás hagyományos gyógyszerei közül a nem-szteroid gyulladásgátlók, végül pedig a morfinszármazékok alkalmazhatók.

Gerincvelő kompresszió

Gyakorisága kb. 10%. A terjedés feltételezett útja a vena cava inferior és a csigolyavénák közötti ún. Batson-féle billentyű nélküli vénák (28). Utóbb ez a mechanizmust többen megkérdőjelezték, mivel prostata és egyéb eredetű csigolya metastasok gyakoriságában nem észleltek különbséget (29). A csigolyatest metastasisa törbe az epidurális térbe. Első jel az alsó végtak felé sugárzó fájdalom, később motoros, majd sensoros bénulás alakulhat ki. Sphincter károsodás késői és rossz prognosztikai jel. A kórimében a myelographia, újabban a CT és az MRI jelentős. Az akut ellátás Dexamethason iv. majd per os adásából, primér esetben orchiectomia végzéséből áll. Mind a sebészeti kezelés, mind pedig az irradiatio eredményei kiábrándítóak. A laminectomia dekompreszió gyanánt jó lehet, de a csigolyatest összeroppanása esetén az instabilitást fokozza és rontja a neurológiai tüneteket. Lassan kialakuló folyamatnál Dexamethason és besugárzást együtt alkalmazva a betegek 30–50%-ában javulnak a tünetek (30).

Hematológiai elváltozások

A prosztataadaganatos betegek véralvadási zavara régóta ismert a klinikumban (31). A prostata mirigyeiben plasminogen aktivátorok és thromboplastinok egyaránt megtalálhatók. Ezek elsődlegesen fokozott fibrinolízist, de fokozott intravasculáris véralvadást is okoznak, mely reaktív plasminogen aktiváció révén, másodlagos fokozott fibrinolízishez vezethet.

Thrombocytaszám-csökkenés, prothrombinidő megnyúlás, fibrinogénszint csökkenés, fibrindegradációs termékek megjelenése jellemzi (DIC). DIC és secundaer fibrinolysis a felelős az előrehaladott prostata carcinomás betegeknél észlelhető haemorrhagiás diathesisért. Általában egy műtét vagy eszközös beavatkozás indítja el a folyamatot.

A klinikai képet a csontmetastasok és a generalizált vérzés uralja.

Primer esetben az androgén deprivatio drámai hatású. Iv. ösztrogént vagy per os Ketokonazol is lehet adni, utóbbi hatása gyorsabb. Iv. heparin, plazma és thrombocytá suspensio is szükségesek. EAC-t csak bizonyítottan elsődlegesen fokozott fibrinolízis esetén szabad adni. Orchiectomiát csak a vérzés és vérékenység megszüntével lehet végezni.

Metabolikus eltérések

Számos ilyen elváltozást írtak már le, melyek a paraneoplasziás syndroma részjelenségei és rossz prognózist jelentenek, különösen a hormonrezisztens esetekben. Leggyakoribb a calcium anyagcsere zavara. Hypocalcaemiát 31%-ban észleltek (32). Az osteoblasticus folyamat, az aktív csontképződés a keringésből calciumot von el, a hypocalcaemia miatt secunder hyperparathyreoidismus alakul ki (33). Neurológiai tünetek azonban csak igen ritkán jelentkeznek. Hypercalcaemia ritka, kevesebb, mint 2%-ban fordul elő (34).

Ectopias ACTH termelés folytán Cushing syndroma jöhet létre. Az ACTH termelés forrása a prostata APUD sejtjei lehetnek, míg újabb vélemények szerint az általában anaplasticus tumor sejtjei differenciálódnak ilyen irányba (35).

Az egyes kezelési eljárások megválasztásának szempontjai

Azoknál a betegeknél, akik ragaszkodnak a potencia megtartásához, tiszta antiandrogént javasolunk. Jól együttműködő betegnek, aki idegenkedik az orchiectomiától, de nem ragaszkodik a potenciához, LHRH agonista adható 2–3 hetes antiandrogén együttadásával, mivel a „flare up” jelenség elkerülése előrehaladott esetekben különösen fontos.

Együttműködésre alkalmatlan idős betegnél a legegyszerűbb és leginkább célravezető megoldás változatlanul az orchiectomia.

Ösztrogént a mellékhatásai miatt ma már lehetőleg ne adjunk.

Terápiarezisztens előrehaladott tumoroknál kedvezőek a tapasztalataink az iv. Estracyttal. Medroxyprogesteron, Prednisolon, cytostaticumok és irradiatio egyaránt megpróbálhatók.

A társszakmák képviselőivel (onkológus, radiológus, onko-terapeuta, belgyógyász, hematológus, anaesthesiológus, családorvos) történő szoros együttműködés ezen betegek kezelése során elengedhetetlen.

Irodalom

1. Barnes, R. W.: Carcinoma of the prostate: a comparative study of modes of treatment. J. Urol. 1940; 44: 169.
2. Forman, J. D. et al.: The correlation of pretreatment transurethral resection of prostatic cancer with tumor dissemination and disease-free survival. A univariate and multivariate analysis. Cancer, 1986; 58: 1770.
3. Jonasson, O. et al.: Cancer cells in circulating blood during operative management of genitourinary tumors. J. Urol. 1965; 85: 1.
4. Hanks, G. E., Leibel, S. and Kramer, S.: The dissemination of cancer by transurethral resection of locally advanced prostatic cancer. J. Urol. 1983; 129: 309.
5. Kuban, D. A. et al.: Characteristics of spinal cord compression in adenocarcinoma of prostate. Urology, 1986; 28: 364.
6. Zelefsky, M. J., Whitmore, W. F., Leibel, S. A., et al.: Impact of transurethral resection on the long-term outcome of patients with prostatic carcinoma. J. Urol. 1993; 150: 1860–1864.
7. Mohácsi, L.: A prosztatacarcinoma transzurretrális rezekciója. In: Prosztatarák. Debrecen, 1984; 68–69.
8. Chute, R., Willetts, A. T. and Gens, J. P.: Experiences in the treatment of carcinoma of the prostate

- with stilbesterol and with castration by the technique of intra-capsular orchidectomy. *J. Urol.* 1942; 48: 682.
9. Kynaston, H. G., Keen, C. W. and Mathew, P. N.: Radiotherapy for palliation of locally advanced prostate carcinoma. *Br. J. Urol.* 1990; 66: 515-517.
 10. Marks, L. S. and Gallo, D. A.: Ureteral obstruction in the patient with prostatic carcinoma. *Brit. J. Urol.* 1972; 44: 411.
 11. Michigan, S. and Catalona, W. J.: Ureteral obstruction from prostatic carcinoma: response to en- crine and radiation therapy *J. Urol.* 1977; 118: 733.
 12. Grabstald, H. and McPhee, M.: Nephrostomy and the cancer patient. *South. Med.* 1973; 66: 217.
 13. Richie, J. P., Withers, G. and Ehrlich, R. M.: Ureteral obstruction secondary to metastatic tumor. *Surg., Gynec. & Obst.* 1979; 148: 355.
 14. Ortlip, S. A. and Fraley, E. E.: Indications for palliative urinary diversion in patients with cancer. *Urol. Clin. N. Amer.*, 1982; 9: 79.
 15. Chiou, R. K., Chang, W. Y. and Horan, J. J.: Ureteral obstruction associated with carcinoma of prostate: outcome after percutaneous nephrostomy. *J. Urol.*, part 2, 1988; 139: 469A, Abstract 1225.
 16. Sweitzer, S., Hagihara, P. and McRoberts, J. W.: Carcinoma of the prostate diagnosed initially as carcinoma of rectum. *Amer. Surg.* 1977; 43: 751.
 17. Davis, J. M.: Carcinoma of the prostate presenting as disease of the rectum. *Brit. J. Urol.* 1960; 32: 197.
 18. Abrams, H. L., Spiro, R. and Goldstein, N.: Metastasis in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer.* 1980; 3: 74-85.
 19. Galasko, C.: The anatomy and pathways of skeletal metastases. In *Bone Metastases*, ed. Weiss, L. and Gilbert, H: Boston: Hall. 1981: Pp. 49-63.
 20. Pollen, J. J. and Schmidt, J. D.: Bone pain in metastatic cancer of prostate. *Urology*, 1979; 13: 129.
 21. Vanuytsel, L. et al.: Ketoconazole therapy for advanced prostatic cancer feasibility and treatment results. *J. Urol.* 1987; 137: 905.
 22. Price, P., Hoskin, P. J., Easton, D. et al.: Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother. Oncol.* 1986; 6: 247-255.
 23. Robinson, R. G., Blake, G. M., Preston, D. F. et al.: Strontium 89. treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. *Radiographics.* 1989; 271-281.
 24. Wilkins, M. F. and Keen, C. W.: Hemibody radiotherapy in the management of metastatic carcinoma. *Clin. Radiol.* 1987; 38: 267-268.
 25. Chisholm, G. D., O'Donoghue, E. P. and Kennedy, C. L.: The treatment of oestrogen escaped carcinoma of the prostate with estramustine phosphate. *Br. J. Urol.* 1977; 49: 717-720.
 26. Leistenschneider, W. and Nagel, R.: Estracyt therapy of advanced prostate cancer with special reference to control of therapy with cytology and D. N. A. cytophotometry. *Eur. Urol.* 1989; 6: 111-115.
 27. Johansson, J.-E., Andersson, S.-O. and Holmberg, L.: High-dose medroxyprogesterone acetate versus estramustine in therapy-resistant prostate cancer: a randomised study. *Br. J. Urol.* 1991; 68: 67-73.
 28. Batson, O. V.: The role of the vertebral veins in metastatic process. *Ann. Intern. Med.*, 1942; 16: 38.
 29. Dodds, P. R., Caride, V. J. and Lytton, B.: The role of vertebral veins in the dissemination of prostatic carcinoma. *J. Urol.* 1981; 126: 753.
 30. Howard, G. C. W.: The Management of Carcinoma of the Prostate after Failed Primary Therapy. *Brit. J. Urol.* 1993; 72: 269-273.
 31. Soltész, I., Mándi, I., Mész, M.: A prostatectomizáltak vérzésének vizsgálata, különös tekintettel a „defibrinációs szindrómára”. *Magy. Seb.* 1971; 24: 37-39.
 32. Raskin, P., McClain, C. J. and Medsger, T. A., Jr.: Hypocalcemia associated with metastatic bone disease. A retrospective study. *Arch. Intern. Med.*, 1973; 132: 539.
 33. Smallridge, R. C., Wray, H. L. and Schaaf, M. S.: Hypocalcemia with osteoblastic metastases in patient with prostatic carcinoma. A cause of secondary hyperparathyroidism. *Amer. J. Med.*, 1981; 71: 184.
 34. Mahadevia, P. S. et al.: Hypercalcemia in prostatic carcinoma. Report of eight cases. *Arch. Intern. Med.*, 1983; 143: 1339.
 35. Ghali, V. S. and Garcia, R. L.: Prostatic adenocarcinoma with carcinoidal features producing adrenocorticotrophic syndrome. Immunohistochemical study and review of the literature. *Cancer.* 1984; 53: 1043.

Debreceni Orvostudományi Egyetem
Urológiai Klinika
(igazgató: Pintér József dr.)

LHRH analógok, antiandrogének és Estracyt alkalmazása az előrehaladott prosztatatarák kezelésében

Nagy Attila dr., Fehér József Miklós dr., Flaskó Tibor dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: Az előrehaladott prosztatatarák kezelésében leggyakrabban alkalmazott három gyógyszercsoport kerül ismertetésre. Az LHRH agonisták használatával csökkenthető a betegség progressziója és tünetmentesség is elérhető vele. Az antiandrogének ismert csoportjai a szteroid és non-szteroid típusúak. A teljes androgén blokádnak eredményei kerülnek ismertetésre. Az Estracyt kiemelten fontos a differenciálatlan vagy metastasisal jelentkező prostata carcinomás beteg és valamennyi hormonrezisztens daganat kezelésében.

THE ROLE OF LHRH ANALOGUES, ANTIANDROGENS AND ESTRACYT IN THE TREATMENT OF ADVANCED PROSTATE CANCER

SUMMARY: Hormonal blockade using luteinizing hormone-releasing hormone agonists can delay progression and provide some symptomatic relief. Antiandrogens may be steroidal, for example cyproterone acetate, or nonsteroidal, such as flutamide and nilutamide, two pure antiandrogens. It was postulated that orchietomy or LHRH agonists plus antiandrogen in the form of total androgen blockade, might be more effective. Estracyt can be effective for both the hormone dependent and hormone independent tumour cell line and very useful in the treatment of undifferentiated or metastatic prostate cancer.

Key words: prostatic neoplasms, carcinoma, antiandrogens, hormone dependency, estramustine

A prosztatatarákkal jelentkező betegek kb. felének a betegség felismerésekor metastasisai vannak, tehát már nem alkalmasak a potenciálisan kuratív kezelésre.

Még azon daganatok esetében is, ahol a klinikai vizsgálat alapján a folyamatot lokálisnak, a prosztatán belülnek minősítették, a betegek 25-30%-ának van nyirokcsomóáttétje (1). Mindezek előtérbe helyezik a különféle gyógyszeres kezelési lehetőségeket, melyek többsége közvetve valamilyen módon a hormonmetabolizmusba avatkozik bele.

LHRH agonisták adása csökkentheti a daganat növekedését és tünetmentessé teheti a beteget. E kezeléssel nem tűnik el az androgén teljesen a keringésből és a daganat sem marad mindig hormonérzékeny. Sebészi vagy kémiai kasztrációval a szérumban tesztoszteronszint az eredeti 10%-ára csökken, de a prosztatán belül dihidroteszteron csökkenés csak 50-60% körüli, így a tumor növekedése folytatódhat. Ezért azt feltételezték, hogy a totális androgénblokádnak, orchietomia végzése vagy LHRH agonisták adása egyidejű antiandrogén kezelés mellett még hatásosabb lehet. Két EORTC tanulmány vizsgálta az orchietomia és cyproteronacetát, valamint LHRH