

- 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. Soltesz, 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 adrenocorticotropic 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 a tesztoszteronszint az eredeti 10%-ára csökken, de a prosztatán belül dihidrotesztoszteron 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

analóg és ciproteronacetát hatását. Nem találtak szignifikáns különbséget sem a progresszió, sem a túlélés idejében (2, 3). Egy másik EORTC tanulmányban a betegség progressziójáig eltelt idő szignifikánsan hosszabb volt azokban a betegekben, akik LHRH agonistát és tiszta antiandrogén flutamidot kaptak, összehasonlítva az orchiectomia monoterápiával (4). A fájdalom csökkentése és az élet minőségének javulása, a betegségmentes időszak meghosszabbodása különösen fontos e betegeknek. Az Egyesült Államokban végzett multicentrikus tanulmány alapján szintén javulást figyeltek meg a betegség progressziójáig eltelt idő és a betegek túlélése tekintetében, akiknél LHRH agonista leuprolidot flutamiddal adva hasonlítottak össze leuprolid egyedüli vagy placebo adásával (5).

LHRH analógok (GnRH-agonisták)

A szintetikus LHRH analógok az 1970-es évek óta ismertek. E szerek 10–20-szor hatásosabbak a lebomlásnak ellenálló tulajdonságuk és a nagyobb affinitású receptorkötődés miatt. Alkalmazásuk kezdetén, az első héten fokozott hormonszintézist (LH, tesztoszteron, DHT) indukálnak, melyet később a receptorok ún. alulszabályozása, a hormontermelés gátlása és 2–3 héten belül a megfelelő hormonok kasztrációs szintre való csökkenése követ. A kezdeti tesztoszteronszint növekedés a daganat tüneteit fokozhatja vagy hóhullámokat válthat ki. Az utóbbi rendszerint átmeneti, de pl. meglévő hydronephrosis vagy csigolya kompressziós tünetek esetén e szerek adása kontraindikált egyidejű antiandrogén blokád nélkül (6). Egyéb mellékhatásuk a prolaktin-szint emelése emlőduzzanattal, szexuális vágy- és potenciacsökkenés.

Az LHRH analógok injekció vagy orrspray formájában alkalmazhatók. Ismertebb készítmények: triptorelin (Decapeptyl Depot, Ferring), leuprolide (Lucrin, Abbott), goserelin (Zoladex, ICI-Zeneca), buserelin (Suprefact, Hoechst). A tartós hatású LHRH analóg önmagában történő alkalmazása biztonságos és megfelelő alternatíva a korábban ismert orchiectomia mellett (7). Ezen depó injekciók 4 hetente alkalmazandók (intramuszkulárisan vagy szubkután formában). Igen hatásos szerek az előrehaladott, hormonfüggő prosztaták kezelésében. Hatásukra már a kezelés 3. hetében kialakul a kémiai kasztráció.

Nem szteroid antiandrogének

E csoportba tartozik a flutamid, a casodex és a nilutamid. A flutamid (Fugerel, Schering Plough), egy nem szteroid antiandrogén, melynek nincs direkt hormonális hatása (8). A célszervben, pl. prosztatában az androgén receptorokhoz kötődik, gátolva a további androgén molekula kapcsolódását. Mivel működik a negatív visszacsatolási rendszer, a flutamid kezelés növeli az LH, tesztoszteron és DHT szintet, így a beteg potenciája elvileg megmaradhat. Alkalmazása főleg GnRH kombinált adásával javasolt (9). A flutamid monoterápia alkalmazható azon betegekben, akik meg kívánják őrizni szexuális aktivitásukat (10, 11, 12). A gyógyszer rövid felezési ideje miatt napi 3×250 mg adása szükséges.

Másik nem szteroid antiandrogén a casodex (ICI-Zeneca), mely hosszabb felezési idejű, így napi 1 alkalommal történő 50 mg adása elegendő (13).

A nilutamid (Anandron, Roussel-Uclaf) szerkezetében és funkciójában hasonló a flutamidhoz, kivéve a hosszabb felezési időt (2 nap). Mellékhatásai között szerepel a szem világozhoz-sötéthez való alkalmazkodásának zavara és reverzibilis intersticiális pneumonitis.

Szteroid antiandrogének

A ciproteron-acetát (Androcur, Schering) volt az androgének hatásának perifériás gátlására irányuló új hormonális kezelés első, klinikailag kipróbált képviselője.

A ciproteron-acetát a prosztatában és más androgénfüggő célszervekben szelektíven koncentráldódik (16). Antiandrogén hatását azáltal fejt ki, hogy a citoplazmában kompetitív módon kiszorítja a DHT-t az androgénreceptor kötésből. Így gátolja a hormon-receptor komplex sejtmagba történő transzlokációját (17, 18). E perifériás hatás mellett centrális gátló hatással is rendelkezik (14, 15), és mint erős gesztagennek, antigonadotrop hatása is van (19).

Estracyt terápia

Az Estracyt (Pharmacia) a mai klinikai gyakorlatban elfoglalt helye miatt kiemelt szer, melynek kettős hatásmechanizmusa van. Szerkezetét tekintve ösztrogén tartalmú mustárnitrogén származék. Minden prostatatumorban van hormon dependens és independens sejt. A sebészi és kémiai kasztráció csak a hormonra érzékeny sejtekre hat, így a hormontól független növekedésű sejtek szuperszelekciója történhet ezen kezelése során. Előbb vagy utóbb valamennyi prosztaták tovább fog növekedni az androgénmegvonás ellenére. Ennek megállítására előnyös az Estracyt alkalmazása a kettős támadáspontja miatt, amely a molekula kémiai szerkezetéből ered. Egyrészt ösztrogénszerű effektusa van, melynek következtében gátolja a hormon dependens sejtek szaporodását, másrészt antimitotikus hatású, így a prosztatadaganat sejtjeinek mitózisát gátolja függetlenül a hormonérzékenység meglététől vagy hiányától. Az Estracyt hatásos a differenciálatlan carcinoma és a hormonrezisztens daganatok kezelésében is (20). A szer specifikusan kötődik a mikrotubulusokhoz, így a kromoszómák nem tudnak egymástól eltávolodni a mitózis során. A prostataszövetben az Estracyt a plazma koncentrációjának hatszorosát éri el, ami a prostatatámaszsejtek ösztrogén-mustárt kötő fehérjével magyarázható. Ennek a proteinnak köszönhető, hogy az Estracyt a dűlmirigyben feldúsul, de egyéb szövetekben nem. Ezért, szemben a többi cytostaticummal, nem okoz általános tüneteket sem. A már említett indikációk esetén saját gyakorlatunkban a betegek 10 napon át 1-1 amp. iv. Estracyt kezelésben részesülnek, mely a továbbiakban 2×2 kapszula tartószedésével folytatható.

Irodalom

1. Donohue, R. E., Mani, J. H. és mtsai: Stage D1 adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1984; 23: 118–121.
2. Robinson, M. R. G.: EORTC protocol 30805: A phase III. trial comparing orchidectomy versus orchidectomy and cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate: in Smith, P. H., Pavone-Macaluso, M. (eds): Management of Advanced Cancer of Prostate and Bladder. New York, Liss, 1988, pp 101–110.
3. Klijn, J. G. M., de Voogt, H. J. és mtsai: Short-term versus longterm addition of cyproterone acetate to buserelin therapy in comparison with orchidectomy for metastatic prostatic cancer (EORTC-trial 30843) *Eur. J. Cancer* 1993, in press.
4. Keuppens, F., Denis, L. és mtsai: Zoladex and flutamide versus bilateral orchidectomy. A randomized phase III EORTC 30853 study. *Cancer* 1990; 66: 1045–1057.
5. Crawford, D. E., Eisenberger, M. A., McLeod, D. G.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 419–424.
6. Kuhn, J. M., Billebaud, T., Navratil, H. et al.: Prevention of the transient adverse effects of a gonadotrophin releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostate carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N. Engl. J. Med.* 1989; 321: 413–8.
7. Parmar, H., Edwards, L. és mtsai: Lightman Orchidectomy versus Longacting D-Trp-6-LHRN in Advanced Prostatic Cancer. *Brit. J. Urol.* 1987; 59: 248–254.
8. Neri, R. O., Kassem, N.: Pharmacology and clinical uses of flutamide. In: *Furr, B. J. A., Wakeling, A. E.* (eds). Pharmacology and clinical uses of inhibitors of hormone secretion and action. London: Bailliere Tindall. 1987; 160–169.
9. Pavone Macaluso, M., Pavone, C. és mtsai: Antiandrogens alone or in combination for treatment of prostate cancer: the European experience, *Urology* 1989; 34 (suppl. 4): 27–36.
10. Newling, D. W. W.: The use of flutamide as monotherapy in the treatment of advanced prostate cancer. In: *Therapeutic progress in urological cancer.* New York: Alan Liss. 1989; 117–121.
11. Lund, F., Rasmussen, F.: Flutamide versus stilbestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study. *Brit. J. Urol.* 1988; 61: 140–142.
12. Prout, G. R., Keating, M. D. és mtsai: Long term experience with flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 34 (suppl 4): 37–45.
13. Kennealey, G. T., Furr, B. J. A.: Use of the nonsteroidal antiandrogen casodex in advanced prostatic carcinoma *Urol. Clin. N. Amer.* 1991; 18: 99–110.
14. Isurugi, K. és mtsai: Endocrine effects of cyproterone acetate in patients with prostatic cancer. *J. Urol.* 1980; 123: 180–183.
15. Knuth, U. A. és mtsai: Effect of flutamide or cyproterone acetate on pituitary and testicular hormones in normal men. *J. Clin. Endocr. Metab.* 1984; 59: 963–969.
16. Szalay, R. és mtsai: Metabolism and mode of action androgens in target tissues of male rats. *Acta endocr.* 1975; 80: 592–602.
17. Brinkmann, A. O. és mtsai: Cyproterone acetate prevents translocation of the androgen receptor in the rat prostate. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1983; 32: 117–129.
18. Neumann, F., Jacobi, G. H.: Antiandrogens in tumor therapy. In: *Duncan, W., Ellis, H.*: Clinics in oncology. Vol. I. London, Philadelphia, Toronto: W. B. Saunders, 1982; 41–64.
19. Neumann, F. és mtsai: Cyproterone acetate-biochemical and biological basis for treatment of prostatic cancer. In: *Jacobi, G. H., Hohenfellner, R.* (ed): Prostate cancer. – Book serie "International Perspectives in Urology" Williams & Wilkins Co., Baltimore/USA, 1984; Vol. 3. 269–303.
20. Fossa, S. D., Dearnaley, D. P. és mtsai: Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate. *Ann Oncol.* 1992; 3: 361.

Magyar Urológia VI. évfolyam 3. szám 303. oldal (1994)

Semmelweis Orvostudományi Egyetem
Urológiai Klinika
(igazgató: Frang Dezső dr.)

Hormonrezisztens prostata carcinoma kezelésének lehetőségei

Romics Imre dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerző a hormonrezisztens prostata carcinoma kezelésének lehetőségeit tárgyalja. A bőséges irodalomból az epirubicin kezelésével elért eredményeket és a gestagének alkalmazásának lehetőségét ismerteti. Ezekkel a gyógyszerekkel a betegek jelenléte részében átmeneti remissziót lehet elérni.

POSSIBILITIES OF TREATMENT OF HORMONRESISTENT PROSTATIC CANCER

SUMMARY: The possibility and indication of therapy of prostatic cancer are discussed. Results with epirubicin and medroxy progesterone therapy are mentioned. By both drug a transient remission of the disease can be achieved.

Key words: prostatic neoplasms, carcinoma, hormones, epirubicin, medroxyprogesterone.

Ötven éve bizonyította Huggins a prosztaták hormonérzékenységét. A mai androgéndepressziós terápia is ezen a felfedezésen nyugszik. A prosztaták 80%-a reagál a heteroszexuális vagy androgén ablatív terápiára és csak 20% – főleg fiatal betegek differenciálatlan daganatai – primeren hormonrefrakter. A hormonérzékeny daganatok átlagosan 4–6 éves kezelés után hormonrefraktékké válnak. Mint később bebizonyosodott, a szekunder hormonérzékenység oka a prosztaták sejtjeinek heterogenitásából ered. Ez azt jelenti, hogy egyidejűleg a daganatban nem hormonérzékeny és hormonszenzitív sejtek is vannak. Ezek aránya dönti el, hogy a daganat hormonérzékeny vagy hormonrefrakter. A hormonérzékeny sejtek reduplikációja gátolt lesz, míg a hormonrefrakter sejtek tovább szaporodnak.

Az előrehaladott, már radikálisan nem operálható prosztaták terápiaja jól kitaposott ösvény: antiandrogén vagy antiandrogén + sebészi vagy kémiai kasztráció. A kezelés a betegek túlnyomó többségében remisszióhoz vezet, csökken a daganat nagysága, csökken a PSA koncentrációja. Hormonrezisztencia kialakulása esetén elsőként még mindig a jól bevált estramustinphosphate a következő terápiás lépés. Átmeneti eredmény szinte mindig elérhető ösztrogén és mustárnitrogén kombinációjával. A remélt átmeneti részleges remisszió, a beteg fájdalmainak csökkentése, az életminőség javítása céljából javasolt ezen betegek kemoterápiás kezelése. A cytostaticus kezelés indikációját a következők befolyásolják.

- a beteg ora
- Karnovsky-index