

# South African Medical Journal

## Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde

P.O. Box 643, Cape Town

Posbus 643, Kaapstad

Cape Town, 7 April 1956  
Weekly 2s. 6d.

Vol. 30 No. 14

Kaapstad, 7 April 1956  
Weekliks 2s. 6d.

### DIE SNYKUNDIGE MANIPULASIE VAN DIE BUISLOSE KLIERSTELSEL IN DIE BEHANDELING VAN PROSTAATKANKER\*

J. N. DE KLERK, B.Sc., M.B., CH.B. (KAAPSTAD) F.R.C.S. (EDIN)

*Kaapstad*

U besef natuurlik dat daar 'n baie nou verband bestaan tussen die groeikrag en funksie van die prostaat en die afscheidings van die endokrinestelsel. Hierdie afscheidings is onontbeerlik vir die normale werking van die prostaatklier. Intendeel egter is daar geen endokrine-afskieding, direk afkomstig van die prostaat, aan ons bekend nie. Alle navorsing op hierdie gebied dui aan dat die prostaat een van die sogenaamde eindorgane is waarop die afskeiding van die endokrinestelsel gemik is en dat die prostaat geheel en al vir sy biologiese werking afhanklik is van die afscheidings van die hipofise, die byniere en die testes. Die rol wat die testes en byniere speel is aan u almal bekend, maar ek meen dat die invloed wat die hipofise op die prostaat het verder uiteensetting nodig het.

Die hipofise het beide 'n direkte sowel as 'n indirekte effek op die prostaatklier. As ons eers die indirekte effek bestudeer, dan vind ons dat daar 'n wederkerige verhouding bestaan tussen die hipofise en die geslagskliere van alle diere, insluitende die mens. Dit is byvoorbeeld in die laer diere bekend dat verwydering van die hipofise tot gevolg het dat daar 'n vinnige kwyning van die testes plaasvind, met involusie van die androgeenproduserende sowel as die spermatogeniese elemente van die klier. As ons ons aandag bepaal by die androgeenproduksie van die testes, dan vind ons dat hierdie produksie afhanklik is van die afskeiding van die pituitêre gonadotrofiese hormone. In die vroulike geslag word op die oomblik 3 uitgesonder, naamlik die FSH, LH en luteotrofien (of prolactin). Die hormoon wat ooreenkomstig met LH is, is as ICSH in die man bekend en dit is hierdie hormoon, deur die hipofise afgeskei, wat verantwoordelik is vir die produksie van testikulêre androgeen, deur 'n direkte werking op die Leydig-selle. Ek neem aan dat u vertrou is met die feit, wat klinies sowel as eksperimenteel vasgestel is, dat testikulêre

en tot 'n minder mate die byniere-androgeen, noodsaaklik is vir die groei van die prostaatklier. Dus, om op te som, bestaan die indirekte meganisme waarvan ek melding gemaak het uit twee kettings, naamlik hipofise-testes-prostaat en hipofise-byniere-prostaat. As ons die hipofise verwyder, sny ons die bron van androgeenproduksie by sy oorsprong af.

Naas die indirekte meganisme bestaan daar ook nog 'n direkte meganisme, wat grotendeels as gevolg van die werk van Scott en Grayhack, by die Johns Hopkins-hospitaal ontbloot is.<sup>1</sup> Hierdie twee het gevind dat die prostaatsgewig in jong gekastreerde rotte, waarvan die hipofise verwyder is, glad nie tot dieselfde mate deur testosteroene beïnvloed word nie as in ooreenkomstige groepe rotte waarvan die hipofise nie verwyder is nie; met ander woorde, die toevoeging van testikulêre androgeen, het nie al die prostaat-beïnvloedende hormone verplaas in die gekastreerde rotte waarvan die hipofise

TABEL I. DIE UITWERKING VAN ENDOKRINE-MANIPULASIE OP DIE PROSTAATGROEI VAN PRE-PUBERTEIT ROTTE (Scott en Grayhack. Naasteby syfers van natgewig)

	<i>mg.</i>
Kontrole .. .. .	300
Gekastreerde .. .. .	150
Hipofisektomie-kastrasie .. .. .	100
Kastrasie Testosteroene .. .. .	290—320
Hipofisektomie-kastrasie Testosteroene .. .. .	200—230
Hipofisektomie-kastrasie Luteotrofien .. .. .	190—210
Hipofisektomie-kastrasie Testosteroene Luteotrofien .. .. .	330—350

verwyder is nie. Scott en Grayhack het geredeneer dat daar 'n addisionele faktor in die hipofise moet wees wat 'n direkte uitwerking op die ontwikkeling van die prostaat het. Enkele maande voor hulle het Sonnenberg rapporteer dat daar groot hoeveelhede luteotrofien, of prolactin, in die prostaat is.<sup>2</sup> Hierop het Scott en Grayhack hulle eerste eksperiment herhaal, maar in die groep rotte waarvan die hipofise verwyder was, het hulle

\* 'n Referaat gelewer tydens die Suid-Afrikaanse Mediese Kongres, Pretoria, Oktober 1955.

ook luteotrofien bygevoeg. Hulle bevindinge was dat die gekastreerde rotte waarvan die hipofise verwyder is met die gelyktydige administrasie van testosteroone en luteotrofien normale prostaategewig as gevolg gehad het (Tabel I).

Prostaat kankerselle besit hoogontwikkelde karaktertrekke, wat baie ooreenstem met die biologiese karaktertrekke van die normaal volgroeide prostaatsel. Hierdie was trouens die premiese waarop Huggins sy welbekende behandeling vir prostaatkanker, verwydering van die testes, gebaseer het.<sup>3</sup> Dus is dit duidelik dat, waar hierdie premiese gestaaf is deur ons kliniese ondervinding,

hierdie kwyning is grotendeels deur Huggins,<sup>4</sup> ondersoek en hy het tot die gevolgtrekking gekom dat dit aan die verwydering van die androgeenproduserende selle van die testes te wyte is. Gepaard met hierdie behandeling het die gebruik van estrogeen ontwikkel.

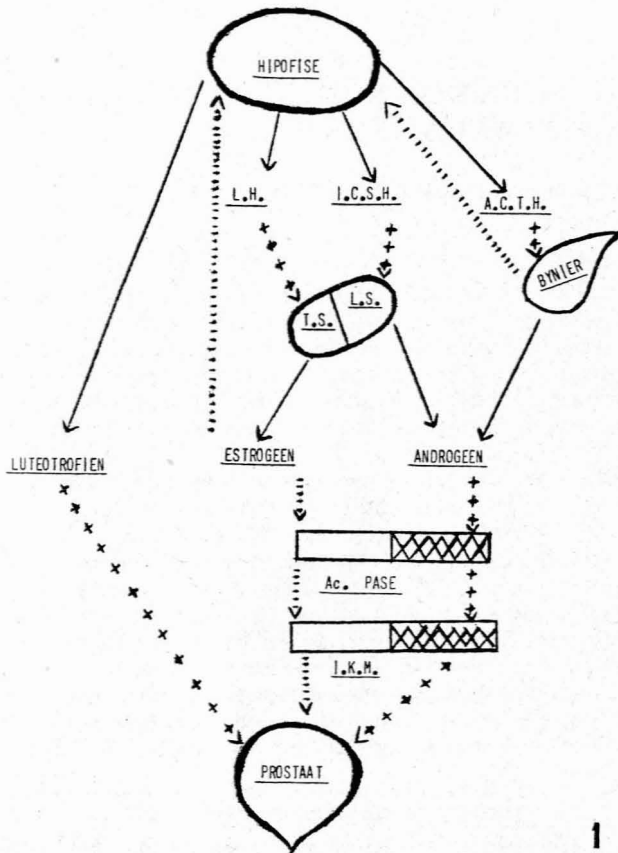
Verskeie waarnemers het destyds geglo dat estrogeen 'n anti-androgeen effek op die prostaat het.<sup>5</sup> Hierdie verklaring het egter onvoldoende geblyk, omrede die feit dat etlike jare hierna bevind is dat die testes beide androgeen sowel as estrogeen produseer! Dit was derhalwe nie alleen 'n kwessie van androgeenverwydering nie. In die lig van hierdie feite is Huggins se verdere standpunt dat hervatting van die kankergroeiing alleenlik te wyte was aan 'n vermeerderde androgeenproduksie van die bynier ook nie standhoudend nie, aangesien dit baie duidelik is dat androgeen nie die enigste faktor in die prostaat se groei is nie.

Waarom het kastrasie dan alleenlik 'n tydelik heilsame effek? Ten eerste veroorsaak die verwydering van die androgeen-produksie atrofie. Ons moet egter onthou dat 'n groot bron van estrogeen terselfdertyd ook verwyder is. Estrogeen se werking geskied nie as gevolg van 'n anti-androgeen-effek nie. Dit inhibeer die hipofise. Gevolglik na kastrasie, word die hipofise onthef van die kontrolerende inhibisie van die testes-estrogeen. Hierdie vermeerderde aktiwiteit van die hipofise, met die verhoogde stimulasie van die byniertkors en vermeerderde produksie van byniert-androgeen, is waarskynlik een van die oorsake vir die hervatting van die kankergroei na kastrasie. Uit hierdie paar feite is dit derhalwe duidelik dat kastrasie, alleen, nie so 'n heilsame effek het as kastrasie met estrogeen-administrasie nie, en dit word bewaarheid deur die kliniese bevindinge van Nesbitt<sup>6</sup> en andere. Ons mag net hier terloops noem dat orkidektomie 'n waarneembare effek het op die hipofise waar ons die sogenaamde kastrasieselle sien. Dit is dus duidelik dat die effek van estrogeen 'n bietjie meer ingewikkeld is as wat eers vermoed is. Om dit nog meer ingewikkeld te maak, wil ek net melding maak van Hopkins<sup>7</sup> se werk. Hierdie navorser het manometries bewys dat estrogeen 'n inhiberende effek op die suuragtige serum fosfatasie het. Hudson<sup>8</sup> weer het bewys dat hierdie stof 'n noodsaaklike gistingstof in die intermediêre koolhidraat-metabolisme van die prostaat is. Dus oefen estrogeen ook 'n tweërlei effek uit—direk op die prostaat; indirek—op die hipofise. Ten laaste weet ons volgens die werk van Grayhack en andere<sup>9</sup> dat beide estrogeen sowel as androgeen deur die lewer verwerk word. Teoreties dus is die effek van hierdie stowwe op die prostaat 'n faktor van die funksie van die lewer.

*Bilaterale Adrenalektomie*

Hierby sal ek nie lank stilstaan nie; ek wil net 'n paar feite tot u aandag bring.

Huggins, die voorstander van hierdie terapie, gebruik dit nou nie meer nie, omrede die swak resultate. Van wat ek vooraf gesê het, is dit duidelik, dat hierdie operasie ontwikkel is op 'n verkeerde premiese en dit is derhalwe glad nie verbasend dat dit slegs 'n tydelike effek op die kankergroei het nie. Dieselfde argument is geldig as ons die Grayhack-Harris-modifikasie van hierdie operasie



ons met goeie rede die voorafgaande gewaarwordinge in verband met die hipofise en die normale prostaat kan toepas op die neoplastiese prostaat. Ten laaste moet ons ook onthou dat daar 'n steeds groeiende gevoel onder die endokrinoloog is dat die sogenaamde groeifaktor van die hipofise 'n vername rol in die patologiese ontwikkeling van kanker as sulks speel. Ek het hierdie paar feite opgesom op die kaart in Fig. 1.

Kom ons ondersoek nou die verskeie endokrinemanipulasies in die lig van hierdie paar feite wat ek genoem het.

*Kastrasie*

Hierdie metode van prostaatkanker-behandeling is aan u almal bekend en is grotendeels gebaseer op die kliniese en eksperimentele feit dat daar 'n kwyning van die normale prostaat plaasvind na kastrasie. Die rede vir

in oënskou neem. Hierdie twee here het probeer om die androgeen-produksie van die bynier uit te skakel deur die byniervenbloed deur middel van 'n operatiewe kortsluiting direk na die lewer te stuur, waar dit, soos u weet, deur die lewer ontbind word.<sup>10</sup>

As ons nou al hierdie verskeie metodes van behandeling in oënskou neem, is dit duidelik waarom hulle net met gedeeltelike sukses bekroon is. Nie een van hulle verwyder die luteotrofien-produiserende element van die hipofise nie. Daar is net een gewisse metode waardeur die androgeen-produksie van die testes en die bynier sowel as die luteotrofien-afskieding van die hipofise verwyder kan word, en dit is deur hipofisektomie.

#### Hipofisektomie

Gedurende die afgelope 5-10 jaar is daar heelwat eksperimentele werk op rotte gedoen wat duidelik bewys het dat die groei van rotkanker geheel en al geïnhibeer kan word deur die hipofise te verwyder. Met hierdie werk as basis, en ook om die probleem verder te ondersoek, het prof. W. W. Scott, in samewerking met prof. J. Earl Walker, in 1948 die eerste hipofisektomie vir onkontroleerbare prostaatkanker onderneem. Hierdie operasie is gedoen voordat cortisone verkrygbaar was en ten spyte van die toediening van groot hoeveelhede adrenokortikale-ekstrak en DOCA, het die pasiënt op die 11de dag as gevolg van bloedsuikervermindering gesterf. Die tydperk was te kort om enige effek op die kanker waar te neem.

Nadat cortisone vrylik bekombaar was, het hulle in 1951 weer probeer. Met verloop van tyd is 5 verdere gevalle gedoen. Die getal is klein gehou en elke geval is deeglik bestudeer. Die resultaat word gewys op die volgende kaart (Tabel II). Van die 5 gevalle wat gedoen

TABEL II. HIPOFISEKTOMIE VIR PROSTAATKANKER

Datum	Kliniese Resultate	Effek op Kanker	Lewensduur	Oorsaak van Dood
1948	? Algehele Hipofisektomie	Tydverloop te kort	11 dae	Bloedsuikertekort
1951	Algehele Hipofisektomie	Merkbare verbetering	160 dae	Na-operatiewe embolus
1952	Onvolledige Hipofisektomie	Geen verbetering	33 dae	Prostaatkanker
1952	?	?	2 dae	Dood na operasie
1952	Algehele Hipofisektomie	Merkbare verbetering	368 dae	Breïnbloeding
1953	Onvolledige Hipofisektomie	Geen verbetering	281 dae	Prostaatkanker

is na cortisone-toediening, is een dood op die derde dag na operasie. Al 4 ander gevalle het vroeër of later ook tot lykskouing gekom. Merk op hoe lank hulle gelewe het. Ek wil net op hierdie tydstip benadruk dat in nie één van die gevalle, die hipofise totaal verwyder is volgens mikroskopiese ondersoek nie. In 2 gevalle egter het kliniese toetse die indruk gegee dat dit geheel en al verwyder is en in hierdie 2 gevalle was daar 'n baie goeie kliniese verbetering. Een pasiënt is omstreeks 6 maande na die operasie dood, die ander meer as 'n jaar later. Nie een van hierdie twee gevalle is aan prostaatkanker dood nie. Die ander 2 gevalle het beide klinies sowel as histologies nog baie van hulle

hipofise oorgehad. Beide het swak reageer en altwee is later dood aan prostaatkanker.

Ek sou graag die 2 gevalle wat goed reageer het, verder bespreek. Die voor- en na-operatiewe behandeling sien u op Tabel III. Die eerste geval was 'n man met wydverspreide kanker. Hy het voorheen estrogeen-terapie gehad, maar andersins alleenlik simptomaties

TABEL III. PLAASVERVANGENDE TERAPIE VIR HIPOFISEKTOMIE VIR PROSTAATKANKER

Dag	Cortisone (mg.)	NaCl (g.)	Bloed (c.c.)
-1	100		500
0	150	4.0	500
+1	200	4.0	
+2	150	4.0	
+3	150	0.5	500
+4, 5, 6	150		
+7, 8, 9	100		
+10, 11, 12, 13	75		
+14 en daaropvolgende dae	50		
	50 (per mond).		

behandeling. Sy verbetering was, soos u sien, verbasend. Sy kliniese toestand voor en na die operasie is weergegee in Tabel IV. Die pasiënt is 156 dae na die operasie weer tot die hospitaal toegelaat met 'n diagnose van akute blindedermonsteking, waarvoor 'n laparotomie gedoen is. Op die 4de na-operatiewe dag, is hy dood aan 'n pulmonêre embolus. By die hieropvolgende K.P.K.

TABEL IV. KLINIESE BEVINDINGS IN 'N 72-JARIGE MAN MET VERSPREIDE PROSTAATKANKER VOOR EN NA HIPOFISEKTOMIE

Voor	Na
Kwaai ruggpyn	Geen
Kwaai pyn in linker bokaak	Geen
Linker ooglid-verslapping	Geen
Linker kyker verwyd	Nog dieselfde
Geen eetlus	Goeie aptyt
20 lb. verlies in gewig	18 lb. gewig vermeerder
Blaas-obstruksie met onbeheerbare urinering	Normale urinering-ritme 20 c.c. R.U.
Prostaat 2 maal vergroot, klip-hard, onbeweeglik, saadbuis verhard, laterale groewe uitgewis.	Prostaat nie voelbaar deur betastende vinger nie.

het die beroemde patoloog, dr. Arnold Rich, die volgende te sê gehad: 'The prostate shows very marked atrophy of the glandular elements with a corresponding relative increase in the stroma. There are epithelial tumour cells, infiltrating in lines and small groups, and for the most part these appear to be shrunken. Looking at such places, one would be tempted to conclude, that the hypophysectomy has resulted in shrinkage and disappearance of the tumour cells. However, immediately adjacent to shrunken cells, one can find nodules in which tumour cells are well preserved.' Dieselfde verskynsel is ook teëgekem in die areas van sekondêre groei.

Die tweede geval was 65 jaar oud en het ook dieselfde kliniese resultaat gehad. Binne 382 dae na sy operasie, is hy weer toegelaat met 'n diagnose van bloeding op die brein, wat bevestig is in die lykskouing 6 dae later. In hierdie geval was die bevindinge by die lykskouing dieselfde as in die eerste geval.

Ten slotte, wil ek graag net 'n paar aanmerkings maak oor verskeie aspekte van die na-operatiewe verloop:



Toe ons die eerste geval gedoen het, het ons 'n bietjie in die donker rondgetas, maar nadat ons geweet het wat om te verwag, was hulle myns insiens baie makliker om te hanteer as 'n adrenalectomie-geval. In beide gevalle waar die hipofise deeglik verwyder is, het daar 'n baie kwaai binneselse natriumretensie binne enige ure na die operasie plaasgevind. Die urinêre natriumuitskeiding was vir etlike ure heeltemal afwesig. Ek dink nie dat dit die gevolg was van die cortisonadministrasie nie, aangesien dit ten spyte van die aanhoudende cortisonadministrasie spontaan herstel het, na 24 uur. Hierdie natriumretensie het gepaard gegaan met 'n baie hoë urine-uitskeidingsyfer vir die eerste 36 uur. Die eerste geval byvoorbeeld moes 12 liter vloeistof binne 24 uur ontvang om die waterewewig te bewaar. Hierdie verskynsel was natuurlik nie onverwags nie, aangesien dieselfde verskynsel voorheen gewaar is, maar om dit in samevloeiing met binneselse natriumretensie te hê het die saak 'n bietjie bemoeilik. Ten spyte van ons bekommernis, het dit vanself reggekóm sonder dat dit nodig was om in te gryp. Daar was ook 'n kwaai n-operatiewe bloedsuikervermindering, wat ons egter maklik kon beheer deur middel van binnearse glukose en later deur glukose per mond te gee. 'n Maand na die operasie het die bloedsuiker 'n ewewig van 65 mg.% bereik. Daar was natuurlik 'n kwaai graad van bynieratrofie, maar beide pasiënte kon maklik beheer word deur cortison en soutbehandeling. 'n Eienaardige verskynsel was dat die skildklierfunksie, soos ons dit vasgestel het deur middel van gewone toetse asook deur die opname van radioaktiewe jood, nie besonder

verminder het nie. Selfs 'n jaar na die operasie het daar nog geen miksedem ontwikkel nie. Beide pasiënte was negers en albei het aanmerklik witter geword, blykbaar as gevolg van verdrukte melanofooraktiwiteit. Geeneen van die pasiënte was enigins verstandelik of geestelik gekrenk nie. Beide was oujongmans, wat vir hulself moes sorg en daartoe was hulle, in 'n woelige Amerikaanse wêreldstad, geheel en al in staat.

Ten slotte wil ek net benadruk, dat Professor Scott nie hipofisektomie aanraai in alle gevalle van onbehandelbare prostaatkanker nie. Daar is nog té veel wat ons nie weet nie aangaande die rol van die hipofise in die ontwikkeling van nie-kwaadaardige en kwaadaardige gewasse. Langs hierdie weë is dit egter vir ons moontlik om 'n beter begrip te kry van die moontlike middels wat ons kan gebruik in die bestryding van hierdie gevreesde siekte.

#### VERWYSINGS

1. Scott, W. W. (1953): *J. Urol.*, **70**, 477.
2. Sonnenberg, M., Money, W. W., Keston, A. S., Fitzgerald, P. en Godwin, F. T. (1951): *J. Clin. Endocr.*, **2**, 747.
3. Huggins, C., en Hodges, C. V. (1941): *Cancer Res.* **1**, 293.
4. Huggins, C., Masina, M. H., Eichelberger, L. en Wharton, J. D. (1939): *J. Exp. Med.*, **70**, 543.
5. Huggins, C. en Clark, P. J. (1940): *Ibid.*, **72**, 747.
6. Nesbitt, R. M. en Baum, W. C. (1950): *J. Amer. Med. Assoc.*, **143**, 317.
7. Hopkins, W.: *Persoonlike aanmerking*.
8. Hudson, P. B. en Butter, W. W. (1950): *J. Urol.*, **63**, 323.
9. Grayhack, J. T. en Scott, W. W. (1951): *Endocrinology*, **48**, 453.
10. Grayhack, J. T. en Harris, A. P. (1955): *J. Urol.*, **73**, 1.