

Radioterapie in Prostaatkarsinoom

G. F. G. O. DE MŪELENAERE, A. G. SANDISON, F. C. COETZEE

SUMMARY

Perusal of the literature reveals the limited value of surgery in primary prostatic carcinoma, and the dangers of oestrogen therapy. Radiotherapy has not been used extensively. We have treated 62 patients with prostatic carcinoma by means of telecobalt therapy. We managed to obtain biopsy specimens in 38 of these patients several months after completion of therapy. In 21 patients the biopsies proved to be negative. Neither histological differentiation nor previous oestrogenic therapy seem to influence the radiosensitivity of prostatic carcinoma. A radical dose is required to cure these cancers. Five-year survivals have been achieved. We strongly advise the use of radiation therapy in patients with restricted, though inoperable, prostatic carcinoma. Purely palliative therapy, e.g. oestrogen or seminectomy should be withheld until the presence of metastases has been proved.

S. Afr. Med. J., 48, 321 (1974).

Die behandeling van prostaatkarsinoom is tot onlangs beskou as 'n uitgemaakte saak. Die afgelope tyd het daar egter 'n gevoel ontstaan dat die aanvaarde behandeling 'n primêre prostaatkarsinoom herevalueer moet word.

BESTAANDE BEHANDELINGSMETODES

Chirurgie

Chirurgie word beskou as die huidige behandelingsmetode van prostaatkarsinoom. Ondervinding het egter geleer dat slegs 'n baie klein persentasie van gevalle geskik is vir radikale chirurgie. Slegs tussen 3% en 5% van pasiënte in wie prostaatkarsinoom diagnoseer word, is geneesbaar deur radikale chirurgie,¹⁻³ alhoewel ander krywers 'n persentasie van 23,8% noem.⁴ Impotensie is 'n ernstige komplikasie van radikale chirurgie.

Hormonale Behandeling

In die vroeë veertigerjare het daar 'n deurbraak gekom met die bevindings van Huggins en Hodges⁵ en Herbst,⁶ dat die natuurlike verloop van prostaatkarsinoom be-

invloed kan word deur middel van hormonale manipulasie.

Hierdie behandelingsmetode is geesdriftig aanvaar en wyd toegepas. Anderson⁷ het bv. berig dat pasiënte met metastatiese prostaatkarsinoom gemiddeld 24 maande na aanvang van behandeling leef terwyl die gemiddelde oorlewing sonder behandeling slegs 9 maande is.

Alhoewel daar reeds in 1949 beweer is dat estrogene die gemiddelde lewe van pasiënte verkort⁸ en dat dit selfs die groei van prostaatkanker kan stimuleer,⁹ is dit in baie sentrums roetine om alle pasiënte met prostaatkarsinoom onmiddellik en permanent met estrogeen te behandel. In 1967 het die navorsingsgroep van die Veterans Administration¹⁰ egter bewys dat die gebruik van estrogeen 'n groot gevaar vir pasiënte inhou, aangesien baie van hulle aan kardiovaskulêre oorsake sterf.

Radioterapie

Min aandag is aan radioterapie van primêre prostaatkarsinoom gegee. Aanvanklik was die rede dat dit moeilik was om met behulp van ortospinning 'n genoegsame dosis aan die prostaat te lewer. Flocks en sy medewerkers¹ het die aandag gevestig op die gebruik van radioaktiewe kolloidale goudinspuitings in die prostaat. In 1968 het hulle berig dat een derde van prostaatkarsinoomgevalle gevoelig is vir bestraling, een derde matig gevoelig is, en een derde glad nie op ioniserende strale repondeer nie.¹¹

In 1964 is steeds beweer dat eksterne bestraling min waarde in die behandeling van prostaatkarsinoom het.¹² Gedurende die afgelope aantal jare het daar egter 'n paar bemoedigende verslae verskyn wat aangedui het dat uitwendige bestraling met moderne apparaat 'n besliste plek in die behandeling van prostaatkarsinoom het.¹³⁻¹⁸

HUIDIGE REEKS

Die beginsel om 'n pasiënt met plaaslike karsinoom sistemies met estrogene te behandel, was vir ons onaanvaarbaar, veral waar so 'n behandeling moontlik nadelige gevolg kan hê. Sedert 1967 glo ons dat pasiënte met prostaatkarsinoom beperk tot die bekken, en ongeskik vir radikale chirurgie, aanvanklik slegs met ioniserende strale behandel moet word. Hormonale behandeling moet eers toegedien word nadat metastases gevind is.

Aanvanklik is slegs pasiënte na ons verwys wat met estrogene behandel was, maar waar die primêre letsel weer aktief is. Die afgelope paar jaar het ons egter ook pasiënte gekry onmiddellik na die diagnose gemaak is. Sommige het nog estrogene ontvang, maar ander nie. Dit was nie op 'n kliniese toets gebaseer nie, maar het verskil volgens die wense van die uroloog wat die geval na ons verwys het.

Departement Radioterapie, Universiteit van Pretoria en H. F. Verwoerd-hospitaal, Pretoria

G. F. G. O. DE MŪELENAERE, M.B. CH.B., M.MED. (RAD.T.), M.D.

A. G. SANDISON, M.B. B.CH., M.MED. (RAD.T.), M.D.

F. C. COETZEE, M.B. CH.B., M.MED. (RAD.T.)

Datum ontvang: 1 Augustus 1973.

Metode

Die behandeling is gebaseer op ons ondervinding met die bestraling van blaaskarsinoom. Telekobaltbestraling tot 'n tumordosis van 5 400 rads (20 behandelings) oor 'n tydperk van 4 weke, is toegedien deur 4 velgange, grootte 9×9 cm. Sommige pasiënte het 'n onderbroke kursus ontvang, d.w.s. 3 000 rads tumordosis (10 behandelings) oor 2 weke, 'n rusperiode van 2 weke en weer 'n herhaling van 3 000 rads oor 2 weke. Onlangs is die tumordosis verhoog tot 5 700 rads oor 4 weke.

Pasiëntemateriaal

Pasiënte is klinies, sistoskopies, histologies en radiologies voor die aanvang van behandeling ondersoek. Geen limfangiogramme of beenflikkergramme is gedoen om metastases uit te skakel nie. Die behandeling is nie beperk tot pasiënte in die vroeë stadium van die siekte nie. Ons het gevoel dat selfs pasiënte wat reeds bewysde metastase het, maar waar die primêre tumor probleme geskep het, nog by so 'n bestraling baat kan vind. Baie pasiënte is na ons verwys sonder stadiumindeling van die plaaslike letsel. 'n Verhoogde waarde van serum suur-fosfatase is ook nie as 'n kontra-indikatie beskou nie.

Ons het probeer om weer 'n histologiese monster van die prostaat na voltooiing van die behandeling te verkry. Waar moontlik is 'n naaldbiopsie 3 maande en weer 9 maande na voltooiing van die bestraling herhaal. Hierdie regimen is egter slegs onlangs gevolg. Verskeie simptomevrye pasiënte is weersinnig om weer 'n sistoskopiese ondersoek te ondergaan.

Resultate

Twee-en-sestig pasiënte het radikale bestraling van die prostaat ontvang. In slegs 2 gevalle is die bestraling direk na konserwatiewe prostatektomie toegedien, terwyl prostatektomie in 3 ander gevalle waar daar weer bewys van aktiewe karsinoom in die prostaat was met bestraling opgevolg is. Die ander 57 pasiënte het geen prostatektomie gehad nie, maar daar was wel in al hierdie gevalle van tevore histologiese bewys van karsinoom.

Herbiopsie-groep: In 38 van hierdie gevalle is weer histologiese ondersoeke gedoen nadat radioterapie voltooi is — party van hulle meer as een keer.

Van bogenoemde groep het 17 met herbiopsie 'n negatiewe histologie getoon. Hierdie biopsiemonsters is in 11 gevalle binne 6 maande na die voltooiing van bestraling verkry (7 was minstens 2 keer negatief, en 4 is te kort opgevolg om 'n tweede herbiopsie te doen) terwyl dit in 6 gevalle tussen 1 en 2 jaar na die behandeling verkry is.

In 21 gevalle was histologiese ondersoek weer positief. Van hierdie groep het 8 so 'n kort opvolgperiode dat 'n tweede herbiopsie nog nie gedoen is nie, en in 4 is die eerste herbiopsie langer as 1 jaar na behandeling gedoen. 'n Tweede herbiopsie is op 7 van die 9 oorblywende gevalle gedoen en in 4 gevalle was dit negatief. Dit beteken dus dat in 21 gevalle 'n negatiewe biopsie verkry is na radikale bestraling van die prostaatkarsinoom.

Hierdie 38 gevalle waar histologiese ondersoek weer na bestraling gedoen is, is ontleed om te sien of daar 'n moontlike faktor gevind kan word wat 'n rol in die radiosensitiwiteit van prostaatkarsinoom speel. Die gevalle is in 3 groepe onderverdeel, naamlik die met negatiewe herbiopsieresultate, die wat eers positief was en later negatief geword het, en die waar slegs positiewe resultate verkry is. In Tabela I-III is die groepe aangedui as negatief, pos./neg., en positief.

TABEL I. HISTOLOGIESE GRADERING VAN TUMORE IN HERBIOPSIE-GEVALLE

	Histologiese gradering				Totaal
	1	2	3	Onbekend	
Negatief	3	5	4	5	17
Pos./neg.	1	1	2	—	4
Positief	5	2	5	5	17
Totaal	9	8	11	10	38

1 = goed gedifferensieerd; 2 = matig gedifferensieerd; 3 = swak gedifferensieerd en anaplasties.

TABEL II. VORIGE ESTROGEENBEHANDELING IN HERBIOPSIE-GEVALLE

	Vorige estrogeenbehandeling		Totaal
	Ja	Nee	
Negatief	7	10	17
Pos./Neg.	2	2	4
Positief	10	7	17
Totaal	19	19	38

TABEL III. BESTRALINGSDOSIS IN HERBIOPSIE-GEVALLE

	Dosis			
	Ander	5 400 rads/ 4 weke	6 000 rads/ 6 weke	5 700 rads/ 4 weke
Negatief	6	6	3	2
Pos./Neg.	1	1	1	1
Positief	7	8	2	0
Totaal	14	15	6	3

Tabel I toon dat die differensiasie waarskynlik geen verskil aan die radiosensitiwiteit van die tumor maak nie. Volgens Tabel II lyk dit asof voorafgaande behandeling met estrogeen 'n tumor eerder weerstandbiedend maak as gevoelig vir die bestraling. Die tumore is egter eers bestraal nadat 'n tumor weerstandbiedend teen estrogene geword het, wat dit moontlik mag beïnvloed het. Die dosis speel waarskynlik wel 'n rol (Tabel III). Die groep wat as 'ander' aangedui word, is die gevalle waar die behandeling om

verskeie redes kort voor voltooiing gestaak moes word. Gewoonlik a.g.v. komplikasies van bestraling. Dit skyn egter asof die beste dosis 5 700 rads in 4 weke of 6 000 rads in 'n onderbroke kursus oor 6 weke is.

Die kliniese verloop van die plaaslike siekte het goed gekorreleer met die biopsieresultate. Van die 21 gevalle waar 'n negatiewe resultaat verkry is, het slegs 1 later weer plaaslike aktiwiteit getoon. Dit was 'n kliniese indruk en is nie histologies bewys nie, maar die pasiënt het 2½ jaar na die bestraling weer van hematurie gekla. Vyf van die 17 gevalle waar die histologie positief gebly het, het klinies weer simptome van aktiewe groei gehad, en wel tussen 6 en 19 maande na bestraling. Alhoewel die opvolgperiode in 8 gevalle nog baie kort is, is daar 6 gevalle waar ten spyte van 'n relatief lange opvolgperiode 'n positiewe biopsieresultaat nie met klinies aktiewe siekte geassocieer gegaan het nie (die opvolgperiode het varieer van 1 tot 2 jaar).

Groep sonder herbiopsie: In 24 gevalle is geen herbiopsie na die behandeling verkry nie. Van hierdie groep is 4 binne 3 maande na voltooiing van die behandeling oorlede. Van die oorblywende 20 het slegs 5 kliniese progressie van die bestraalde karsinoom getoon, alhoewel almal aanvanklik gekrimp het. Hulle het weer simptome ontwikkel tussen 9 en 18 maande na behandeling. Tien pasiënte met 'n opvolgperiode langer as 1 jaar, is klinies genees of is oorlede sonder teken van plaaslike aktiwiteit; 5 is oënskynlik langer as 2 jaar gesond en 2 is langer as 5 jaar na bestraling gesond. Hierdie 20 gevalle is soos die eerste groep slegs klinies ontleed.

TABEL IV. HISTOLOGIESE GRADERING VAN TUMORE IN GEVALLE SONDER HERBIOPSIE

Klinies	Histologiese gradering				Totaal
	1	2	3	Onbekend	
Negatief	6	—	4	5	15
Positief	1	—	2	2	5
Totaal	7	—	6	7	20

1 = goed gedifferensieerd; 2 = matig gedifferensieerd; 3 = swak gedifferensieerd en anaplasties.

Tabel IV bevestig dat die histologiese differensiasie wat betref respons op bestraling onbelangrik is.

Tabel V toon dat voorafgaande estrogeenbehandeling in hierdie groep geen verskil aan die respons op bestraling

TABEL V. VORIGE ESTROGEENBEHANDELING IN GEVALLE SONDER HERBIOPSIE

Klinies	Vorige estrogeenbehandeling		Totaal
	Ja	Nee	
Negatief	7	8	15
Positief	3	2	5
Totaal	10	10	20

gemaak het nie. Alle gevalle wat progressie getoon het, was weer in die groep wat 'n laer tumordosis ontvang het (Tabel VI).

TABEL VI. BESTRALINGSDOSIS IN GEVALLE SONDER HERBIOPSIE

Klinies	Ander	Dosis		
		5 400 rads/ 4 weke	6 000 rads/ 6 weke	5 700 rads/ 4 weke
Negatief	2	8	2	3
Positief	3	2	0	0
Totaal	5	10	2	3

Komplikasies

Van die pasiënte wat binne 3 maande na behandeling oorlede is, kon die behandeling moontlik in een geval tot sy dood bygedra het, alhoewel dit baie twyfelagtig is. Hy het 'n redelik erge proktitis ontwikkel, en was swak, maar hy het ook metastases gehad.

Weens die anatomiese verhouding van die prostaat, is dit onvermydelik dat alle pasiënte bestralingsproktitis en/of -sistitis in 'n mindere of meerdere mate sal ontwikkel. Hierdie is egter meestal 'n verbygaande komplikasie, soos pyn na 'n chirurgiese ingreep.

Drie pasiënte (5%) het kontraktuur van die blaas ontwikkel. By een van hulle is dit gevind na 'n tweede kursus bestraling weens plaaslike progressie toegedien is. Die tweede pasiënt het sy bestraling ontvang onmiddellik na sy prostatektomie en die derde het 'n massiewe tumor gehad, wat bilateraal aan die bekkenwand vas was.

Twee pasiënte het stenose van die membraneuse uretra ontwikkel. Beide het reageer op dilatering. Een pasiënt het 'n blaassteen ontwikkel (hy het ook 'n inblywende kateter vir maande na sy behandeling behou) en een kla na 3 maande nog van inkontinensie.

Verdere Verloop

Vyf van die 62 pasiënte het reeds voor bestraling metastases gehad, terwyl 'n verdere 20 metastases ontwikkel het — die oorgrote meerderheid binne 1 jaar. Verreweg die meerderheid van hulle is eers met estrogene behandeling voor hulle vir bestraling gestuur is. In 6 van die hele groep pasiënte (10%), is 'n blaaskarsinoom gelyktydig met of kort na die ontdekking van prostaatkarsinoom, histologies bewys. Agtien pasiënte het reeds aan aktiewe karsinoommetastases beswyk. Nege is oorlede te wyte aan kardiovaskulêre afwykings en 8 van hierdie pasiënte het estrogene ontvang.

BESPREKING

Alhoewel ons nog nie 'n oorlewingsyfer kan bereken nie, kan hierdie groep pasiënte bydra tot die formulering van

toekomstige beleid. Ons beskou ons komplikasiesyfer as aanvaarbaar. Dit mag moontlik verbeter word deur pasiënte nie te gou na 'n chirurgiese ingreep te bestraal nie, en eers 'n paar weke te wag. Inblywende kateters moet indien moontlik vermy word, en die pasiënte moet verkieslik urinêre ontsmetmiddels ontvang. Alhoewel ons nie spesifiek oor impotensie navraag gedoen het nie, het nie een pasiënt daarvoor gekla nie. Die literatuur bevestig dat 70% van gevalle potent bly.¹⁸

Prostaatkarsinoom repondeer prakties in alle gevalle op bestraling, alhoewel daar na 'n paar maande weer progressie mag wees. Dit kan egter baie maande duur voor die regressie finaal plaasgevind het. Hierdie stelling word ook in die literatuur beklemtoon.¹⁷⁻¹⁸ Dit mag selfs verskeie maande duur voor die histologiese resultaat negatief is. Ons wil graag die hipotese aanbied dat dit moontlik mag wees dat die histologiese resultaat positief bly al is die karsinoom klinies vernietig. So 'n moontlikheid sal bestaan waar die tumorselle nie meer kan verdeel nie, al lyk hulle morfologies nog redelik normaal. Slegs 'n langer opvolging sal hierdie gedagte kan opklaar.

Alhoewel perineale naaldbiopsies van die prostaat nie altyd betroubaar is nie (die literatuur meld by. 66%),¹⁹ kan baie vroeë karsinome wel diagnoseer word.⁴ Ons beweer dat prostaatkarsinoom wel deur middel van ioniserende strale vernietig en genees kan word.

Drie van ons pasiënte leef langer as 5 jaar en is klinies gezond. Reekse in die literatuur bewys ook die genesende vermoë van bestraling.

Ons wil dus met vrymoedigheid en ten sterkste aanbeveel dat pasiënte met 'n plaaslik beperkte, maar onopereerbare prostaatkarsinoom, nie met seminektomie of estrogene behandel moet word nie. Hulle is moontlik geneesbaar

met behulp van radioterapie, dit wil sê eksterne bestraling. Verdere behandeling moet weerhou word tot metastases bewys is, wanneer verligting aangebied kan word deur middel van seminektomie, estrogene, uitwendige bestraling en/of radioaktiewe fosfor. Genesende behandeling mag nie weerhou word nie, veral nie waar 'n ander behandeling nie genesend is nie.

ADDENDUM

Sedert die manuskrip voorberei is, het 'n verdere artikel verskyn wat ook melding maak van die feit dat 'n prostaatkarsinoom na bestraling lank histologies positief kan bly, terwyl dit klinies negatief is.²⁰

VERWYSINGS

1. Flocks, R. H., Culp, D. A. en Elkins, H. B. (1959): *J. Urol.*, **81**, 178.
2. Flint, L. D. en Hsiao, J. - H. (1967): *Surg. Clin. N. Amer.*, **47**, 695.
3. Lloyd-Davies, R. W., Vinnicombe, J. en Collins, C. D. (1971): *Clin. Radiol.*, **22**, 230.
4. Cooper, J. F. en Robinson, B. C. (1967): *J. Urol.*, **97**, 894.
5. Huggins, C. en Hodges, C. V. (1941): *Cancer Res.*, **1**, 293.
6. Herbst, W. P. (1942): *J. Amer. Med. Assoc.*, **120**, 1116.
7. Anderson, P. E. (1950): *Acta radiol. (Stockh.)*, **34**, 33.
8. Gahagan, H. Q. en Fishman, J. L. (1949): *J. Urol.*, **61**, 587.
9. Jensen, O. J. jun. en Moore, J. A. (1949): *West. J. Surg.*, **57**, 210.
10. Veterans Administration Co-operative Urological Research Group (1967): *Surg. Gynec. Obstet.*, **124**, 1011.
11. Flocks, R. H. (1968): *J. Urol.*, **100**, 680.
12. Budhraj, S. N. en Anderson, J. C. (1964): *Brit. J. Urol.*, **36**, 535.
13. George, F. W., Carlton, C. E. jun., Dykhuizen, R. F. en Dillon, J. R. (1965): *J. Urol.*, **93**, 102.
14. Bagshaw, M. A., Kaplan, H. S. en Sagerman, R. H. (1965): *Radiology*, **85**, 121.
15. Dykhuizen, R. F., Sargent, C. R. en George, F. W. (1968): *J. Urol.*, **100**, 333.
16. Bagshaw, M. A. (1969): *J. Amer. Med. Assoc.*, **210**, 326.
17. Grout, D. C., Grayhack, J. T., Moss, W. en Holland, J. M. (1971): *J. Urol.*, **105**, 411.
18. Ray, G. R., Cassady, J. R. en Bagshaw, M. A. (1973): *Radiology*, **106**, 407.
19. Denton, S. E., Valk, W. L., Jacobson, J. M. en Kettunen, R. C. (1967): *J. Urol.*, **97**, 127.
20. Rodriguez-Antunez, A., Cook, S. A., Jelden, G. L., Hunter, T. W., Straffon, R. A. en Stewart, B. H. (1973): *Amer. J. Roentgenol.*, **118**, 876.