

Correspondentie deze rubriek betreffende te richten aan:
Mw. Dr. D. M. F. M. van der Heijde, Afd. Reumatologie,
St. Radboudziekenhuis, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Prostaatcarcinoom

1 Epidemiologie

Door de vooruitgang van de medische wetenschap is de gemiddelde levensverwachting gestegen, waardoor ouderdomsziekten steeds vaker voorkomen. Het prostaatcarcinoom is zo'n typische ouderdomsziekte. De incidentie neemt snel toe met de leeftijd en men schat dat jaarlijks bij 40 tot 45 per 100.000 mannen de diagnose prostaatcarcinoom wordt gesteld.¹ De tumor is bij het merendeel van de patiënten op het ogenblik van het stellen van de diagnose reeds gemetastaseerd. Tegenwoordig worden steeds meer prostaatcarcinomen herkend voordat zij gemetastaseerd zijn (vroeger > 90%, heden 60-70%) doordat de diagnostische methoden verbeterd zijn. Het is van groot belang de tumor in een vroeg stadium te diagnostiseren, omdat alleen curatieve therapie mogelijk is, wanneer de tumor tot de prostaat zelf begrensd is.

2 Etiologie

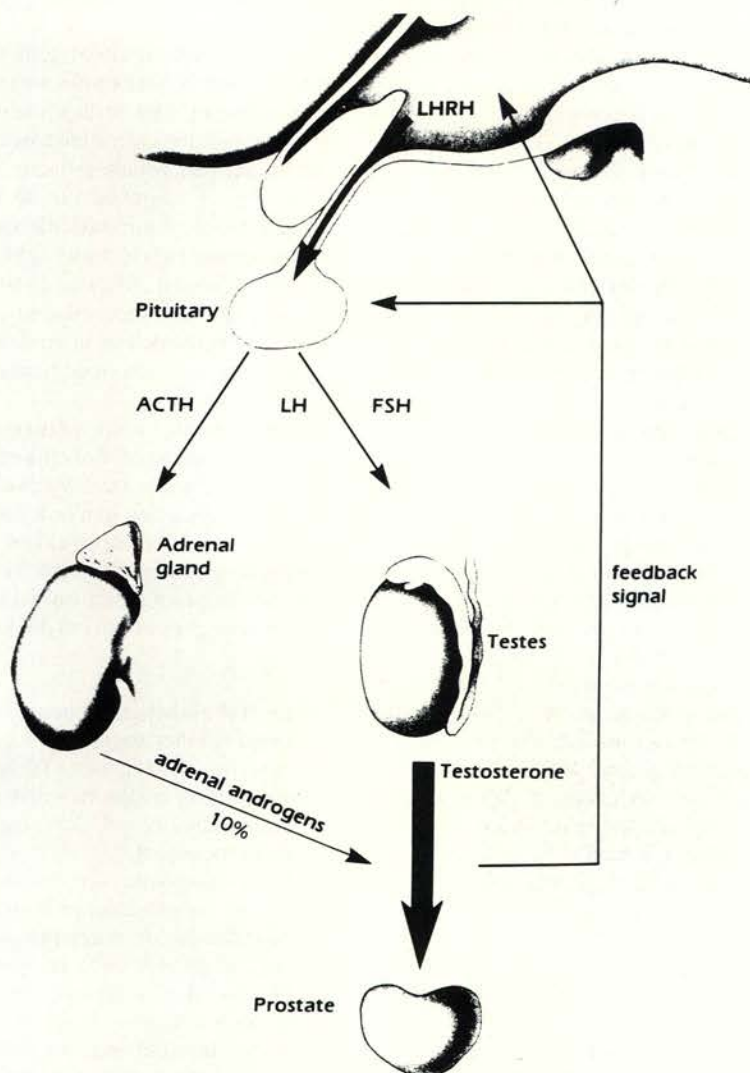
Zoals bij de meeste kwaadaardige aandoeningen is over de etiologie van het prostaatcarcinoom weinig bekend. Er is geen tumor-initiator geïdentificeerd. Wel blijken verschillende factoren van invloed te kunnen zijn op het ontstaan van een prostaatcarcinoom. Uit recente onderzoeken blijkt dat cellulaire oncogenen een belangrijke rol spelen. Cellulaire oncogenen zijn onderdelen van het genoom die coderen voor eiwitten welke zorgen voor de proliferatie of differentiatie van een cel. Wanneer zo'n oncogen, bijvoorbeeld door een mutatie, wordt geactiveerd kan ongeremde proliferatie resulteren in ontanding in een kwaadaardige cel.² Er is geen relatie gevonden met chemische of voedingsinvloeden. Wel is het merendeel van de prostaatcarcinomen hormoongevoelig (testosteron, dihydrotestosteron).³ Dit heeft geleid tot het ontwikkelen van een breed scala aan hormonale therapieën.³ De gevoeligheid van het prostaatcarcinoom voor hormonen is gebaseerd op klinische en experimentele gegevens. Op de eerste plaats hebben dierexperimentele onderzoeken aangetoond dat de toediening van testosteron een prostaatcarcinoom kan induceren. Daarnaast blijken eunuchen geen prostaatcarcinoom te ontwikkelen. Ten slotte wordt de overleving bij patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom verlengd en verbeteren de klachten na castratie.

3 Histologie

Het prostaatcarcinoom gaat uit van kliercellen in het prostaatweefsel en gedraagt zich dan ook als een adenocarcinoom. Verschillende graderingen van goed gedifferentieerd tot slecht gedifferentieerd (anaplastisch) carcinoom komen voor. Belangrijk is dat de histologie niet alleen van diagnostisch belang is maar ook een prognostisch voorspellende waarde heeft. Slecht gedifferentieerde tumoren zijn doorgaans hormoonresistent en hebben een slechte prognose.

4 Pathogenese

Afhankelijk van de grootte en verspreiding van de carcinoomcellen worden verschillende stadia herkend. De meest gebruikte stadiëringen zijn die volgens Whitmore & Jewett (vooral in de Verenigde Staten gebruikt) en de TNM-classificatie (vooral in Europa gebruikt). Het prostaatcarcinoom metastaseert zowel lymfoogeen als hematogeen. Lymfatische metastasen komen in het kleine bekken regionaal voor. Hematogene metastasering komt vooral voor in de botten waarbij het centrale skelet (wervel-



Afb. 1. Het vormingsmechanisme van de androgenen. De testikels zijn de belangrijkste maar niet de enige bron van androgenen in de volwassen man. De bijnierschors produceert 5%-10% van de totale productie. Met de oestrogenen, orchiectomie en LHRH-analogen wordt het cellulair effect van het testosteron tenietgedaan. (Pituitary = Hypofyse. Adrenal gland = bijnier. Adrenal androgens = androgenen uit de bijnier. Testosterone = testosteron. Prostate = prostaat. Feedback signal = feedback signaal.)

kolom, bekken) de voorkeurslokatie is. Dikwijls wordt de diagnose gesteld naar aanleiding van pijn ten gevolge van botmetastasen of algemene verschijnselen van diffuse metastasering.

5 Diagnostiek

De symptomatologie van het prostaatcarcinoom is meestal gering. Kwaadaardige prostaatvergroting kan aanleiding geven tot obstructieve mictieklachten, pollakisurie en urineretentie. Deze verschijnselen komen ook bij goedaardige prostaathypertrofie voor. Initiële hematurie komt zelden voor. Het prostaatcarcinoom kan zich gelijktijdig naast benigne prostaathypertrofie ontwikkelen.

De diagnose wordt vaak vermoed bij het rectaal toucher, waarbij een verharding, asymmetrie of onregelmatig oppervlak van de prostaatklier wordt vastgesteld. De laatste tijd worden door het gebruik van de transrectale echografie steeds meer prostaatcarcinomen gediagnostiseerd in een vroeg stadium, nog voordat het carcinoom gemetastaseerd is. Bij uitgebreide laesies groeit de tumor over de prostaatgrenzen heen en is deze dan niet meer goed van de omgeving af te scheiden. De definitieve diagnose wordt gesteld door een (al of niet onder echogeleide) transrectale of perineale biopsie.⁴ Ook via laboratoriumonderzoek kan een prostaatcarcinoom opgespoord worden. Een fors verhoogd gehalte van het PSA (Prostaat Specifiek Antigeen) in het serum wijst op een actief prostaatcarcinoom. Daar een geringe stijging van PSA ook bij goedaardige prostaathypertrofie kan voorkomen is PSA niet geschikt als screeningsmethode. Wel is het belangrijk bij de follow-up van de patiënten die behandeld worden. Het effect van de behandeling kan met het volgen van de PSA goed beoordeeld worden.

De screening van de uitbreiding van het prostaatcarcinoom bestaat gewoonlijk uit een botscan (toont de botlaesies, maar is niet specifiek omdat degeneratieve veranderingen ook verhoogde activiteit kunnen geven), intraveneus pyelogram (IVP) en abdominale CT-scan om extracapsulaire groei en lymfogene metastasering te detecteren.

6 Behandeling

6.1 Chirurgie en radiotherapie

De behandeling van het prostaatcarcinoom is afhankelijk van het stadium van de ziekte. Bij tumoren, beperkt tot het orgaan zelf ($< T_3$) is radicale prostatectomie de curatieve optie. Door het opsporen van het prostaatcarcinoom door middel van echo-

grafie, wordt de tumor steeds vaker in een vroeg stadium ontdekt, zodat een curatieve behandeling mogelijk is. De tumor is vrij ongevoelig voor radiotherapie en ook na interstitiële radiotherapie treedt nog frequent een lokaal recidief of metastasering op. Radicale prostatectomie is tegenwoordig chirurgisch goed uitvoerbaar. Bij een aantal patiënten kan zelfs zenuwsparend worden geopereerd, zodat impotentia erigendi voorkomen kan worden. De mortaliteit van de ingreep is gering ($< 1\%$). De morbiditeit is acceptabel omdat tegenwoordig praktisch bij alle patiënten een normale continentie en mictie kan worden bereikt.⁵ Aangenomen wordt dat de patiënt een levensverwachting van ± 7 tot 10 jaar moet hebben om baat te hebben bij dergelijke chirurgie. Is de levensverwachting korter, dan heeft radiotherapie toch de voorkeur.

6.2 Hormonale therapie

Bij lokaal uitgebreide of gemetastaseerde tumoren staan hormonale maatregelen op de voorgrond. Het verlagen van de testosteronspiegel tot castratiewaarden gaat gepaard met een volumereductie van de primaire tumor, regressie van de metastasen en een daling of normalisatie van het PSA in het serum. Hierbij moet echter aangetekend worden dat 20% van de tumoren van meet af aan hormoonresistent is, en in de loop der behandeling uiteindelijk alle tumoren ongevoelig voor de behandeling zullen worden.

In 1941 reeds toonden Huggins en Hodges de androgeenafhankelijkheid van het prostaatcarcinoom aan.⁶ Sinds die tijd heeft de behandeling zich dan ook vooral geconcentreerd op het onderdrukken van de testosteronproductie. Er zijn verschillende behandelingsmethoden ontwikkeld die er allemaal op gericht zijn om dit doel te bereiken.

1. De traditionele hormonale therapie bestond uit het toedienen van een hoge dosering oestrogenen. Wegens de ernstige bijwerkingen (trombo-embolische accidenten) wordt deze methode niet meer toegepast.⁷
2. De chirurgische verwijdering van het testosteronproducerende deel van beide testikels (de zogenaamde dubbelzijdige orchidectomie) is even effectief. Het voordeel is dat met één ingreep kan worden volstaan. Door veel patiënten wordt deze behandeling echter als psychologisch vrij belastend ervaren.
3. Het toedienen van superactieve analogen van het Luteanotroop Hormoon Releasing Hormoon, het LH-RH, dat de secretie van de LH in de hypofyse uiteindelijk blokkeert, vormt een andere mogelijkheid om de testosteronpro-

ductie af te remmen.⁸ Continue stimulatie door langwerkende agonisten van het gonadotrofine releasing hormoon resulteert inderdaad in een 'paradoxe' daling van de hoeveelheid LH en FSH en dientengevolge ook in de geproduceerde hoeveelheid testosteron. De bijwerkingen zijn bijzonder weinig frequent en mild. Ook de toedieningswijze geeft weinig complicaties. De heden ten dage gebruikelijke toediening gebeurt ofwel via neusspray, ofwel via subcutane injecties.^{9,10} Het nadeel van de nasale toediening is de medicatietrouw van de patiënt en de irritatie van het neusslijmvlies. Om een continue daling van testosteron te induceren en te behouden, moet minstens vier tot zes maal per dag de neusspray opgesnoven worden. Het snuiven kan gemakkelijk vergeten worden. Recent is een depotpreparaat ontwikkeld. Hiervan is één toediening per maand subcutaan voldoende. Het depot wordt doorgaans in de buikhuid toegediend. Deze toediening verzekert de therapietrouw en een gelijkmatige afgifte van de werkzame stof.

Alle bovenbeschreven behandelingsmethoden veroorzaken dus een daling van het testosteron. Hierdoor hebben ze een aantal bijwerkingen gemeenschappelijk zoals een (soms pijnlijke) zwelling van de borsten (gynaecomastie), libidoverlies en impotentie. Ook de middelen van de derde groep hebben deze bijwerkingen, maar ze missen de specifieke bijwerkingen van de oestrogenen (thrombo-embolieën) en de chirurgische castratie (psychologische belasting).¹¹

4. Anti-androgenen zijn middelen die het effect van het testosteron tegengaan.¹² De werking van testosteron wordt op cellulair en centraal niveau geblokkeerd. Verschillende anti-androgenen zijn ontwikkeld: steroidalen, anti-androgenen als Cyproteronacetaat. Deze stoffen hebben behalve het anti-androgeen effect ook progestagene eigenschappen waardoor vochtretentie, adipositas en in enkele gevallen maagklachten kunnen optreden. De andere groep van anti-androgenen zijn de niet-steroidale middelen als Flutamide en Nilutamide. De bijwerkingen van deze groep zijn ook van een hormonaal karakter, zoals opvliegingen, pijnlijke borsten en lichte gynaecomastie, ook maagklachten en storingen van de leverfuncties kunnen optreden.

Bij een chirurgische castratie of bij een medicamenteuze castratie met LHRH analogen dalen de testosteronwaarden in het serum tot lage waarden. Ook door de bijnier wordt echter testosteron geproduceerd zodat ook na castratie, chirurgisch dan wel

medicamenteus, testosteron in het serum aantoonbaar is.

Het is nog niet eenduidig vastgesteld of de zogenaamde totale androgeenblokkade, waarbij ook de androgeenproductie van de bijnier wordt onderdrukt, voordeel biedt boven alleen testiculaire testosteronreductie. Recente studies geven aan dat patiënten met goede prognostische kenmerken vermoedelijk het best reageren op een therapie waarbij LHRH analogen met anti-androgenen worden gecombineerd (totale androgeen blokkade).¹³ De prognose van de patiënten is het best wanneer binnen de eerste zes maanden onder invloed van de therapie de PSA sterk daalt, of beter nog, normaliseert.

6.3 Chemotherapie

Bij resistentie aan hormonale therapie wordt soms chemotherapie toegepast met alleen palliatieve doeleinden.¹⁴ De objectieve respons van het prostaatcarcinoom op systemische chemotherapie is beperkt. Alleen met epirubicine en mitomycine worden redelijke resultaten (\pm 30% subjectieve respons) gezien. Andere palliatieve behandelingsmogelijkheden zijn de bestraling van de meest pijnlijke botmetastasen en intraveneuze injectie met radioactieve stoffen die specifiek op de metastatische lokalisaties inwerken.

7 Conclusies

Het prostaatcarcinoom is een frequent voorkomende aandoening met een relatief gunstige prognose indien in een vroeg stadium ontdekt. Hierdoor zullen in vrijwel iedere tandartspraktijk patiënten voorkomen met een prostaatcarcinoom. Er bestaan echter geen speciale behandelingsadviezen ten aanzien van deze patiënten.

P. Fernandez del Moral
W. P. J. Witjes

Uit de afdeling Urologie van het St. Radboud-ziekenhuis te Nijmegen.

Adres: P. Fernandez del Moral,
postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

Trefwoorden: **Geneeskunde** – Prostaatcarcinoom

Literatuur

- ¹YOUNG JR Jr, PERCY CL, ASIRE AJ. Cancer incidence and mortality in the United States 1973-77. Natl Cancer Inst Monogr 1981; 57: 1.
- ²CATALONA WJ. Tumors of the prostate gland. In: A.R. Moossa e.a., eds. Comprehensive Textbook of Oncology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986: 923.
- ³HUTCHINSON GB. Incidence and etiology of prostate cancer. Urology (suppl.) 1981; 17: 4.
- ⁴CHODAK GW, STEINBERG GD, BIBBO M et al. The role of transrectal aspiration biopsy in the diagnosis of prostatic cancer. J Urol 1986; 135: 299.
- ⁵DRAGO JR, BADALAMENT RA, NESBITT JA. Radical prostatectomy 1972-1987 single institutional experience: comparison of standard radical prostatectomy and nerve-sparing technique. Urology 1990; 5: 377-80.
- ⁶HUGGINS C, HODGES CV. Studies on prostatic cancer. I. Effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941; 1: 293-7.
- ⁷BYAR DP. The veterans administration cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. Cancer 1973; 32: 1126-30.
- ⁸SCHALLY AV, ARIMURA A, KASTIN AJ et al. Gonadotropin releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones. Science 1971; 173: 1036-7.
- ⁹DEBRUYNE FMJ, KARTHAUS HFM, SCHRÖDER FH et al. Results of a Dutch phase II trial with the LHRH agonist Buserelin in patients with metastatic prostatic cancer. In: F.H. Schröder, B. Richards, eds. Therapeutic principles in metastatic prostatic cancer. New York: Alan R. Liss, 1985: 251-70.
- ¹⁰DEBRUYNE FMJ, DENIS L, LUNGLMAYER G et al. Long-term therapy with a depot luteinizing hormone-releasing hormone analogue (Zoladex) in patients with advanced prostatic carcinoma. J Urol 1988; 140: 775-7.
- ¹¹ROBINSON MRG. EORTC protocol 30805: A phase III trial comparing orchidectomy and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. In: Smith PH, Pavone-Macaluso M, eds. Management of advanced cancer of prostate and bladder. New York: Alan R Liss, 1988: 101-10.
- ¹²JACOBI GH, WENDEROTH UK. New forms and future perspectives in endocrine treatment of prostatic carcinoma. Progress and controversies Oncological Urology 1984; 153: 529-45.
- ¹³DENIS L, SMITH P, CARNEIRO DE MOURA JL et al. Total Androgen Ablation: European Experience. Urol Clinics North Am 1991; 1: 65-73.
- ¹⁴BOSCH JLHR. Discussion: the role of cytotoxic drugs. EORTC Genitourinary Group Monograph 8: Treatment of prostatic cancer – facts and controversies, Wiley-Liss, Inc., 1990:177- 80.