

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA ÇEŞİTLİ HORMONAL TEDAVİLERİN VE ORŞIEKTOMİNİN SERUM CİNSEL HORMON DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

Atila Tatlışen*, Cem İpekcan**, Hatice Paşaoğlu***,
Mustafa Karacagil*, İbrahim Gülmez*

Özet: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konan 19 hastaya hormonal tedavi uygulandı. Bu amaçla buserelin (B) veya cyproterone acetate (CPA) veya orşiektomi uygulandı. Tedavinin serum testosteron (T), FSH, LH, östradiol (Ö) ve prolaktin (PRL) düzeylerine etkisi araştırılıp istatistiksel olarak değerlendirildi. Serum T düzeylerindeki azalışlar her üç tedavi grubunda da gerçekleşmesine rağmen orşiektomi yapılan hastalarda daha çabuk ve belirgindi. Orşiektomi yapılan hastalarda birinci gün FSH ve LH değerleri artarken CPA ve B alan hastalarda önemli değişiklikler olmadı. Orşiektomi yapılan hastalarda üçüncü ay, B alan hastalarda altıncı ay Ö değerleri anlamlı azalma gösterirken diğer tüm ölçümlerde başlangıca göre anlamlı değişiklik görülmedi. Prolaktin değerlerinde her üç tedavi grubunda anlamlı değişiklik olmadı. Prostat kanserli hastalarda hormonal tedavi için maliyeti düşük, ilaçlara uyum sorunlarından uzak ve etkisi çabuk olan orşiektominin tercih edilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, hormonal tedavi

The Effects of different endocrine treatment modalities and orchiectomy on serum sex hormone levels in patients with prostatic cancer.

Summary: The hormonal treatment was performed in the management of 19 patients with prostatic cancer, in the Urology Department of Erciyes University Medical Faculty. For this purpose either buserelin (B) or cyproteron acetate (CPA) was administered or orchiectomy was performed. The effect of the management on serum levels of testosterone, FSH, LH, estradiol and prolactin was studied and statistically evaluated. Serum testosterone levels were decreased in the all three groups but the reduction was more rapid and pronounced in orchiectomy group. In the patients undergone orchiectomy the first day FSH and LH levels showed an increase, while CPA and B administered group showed no significant difference. The orchiectomy group showed significant decrease in the estradiol levels only in the third month, B administered group only in the sixth month; the rest of the findings from the beginning revealed no significant difference. Prolactin levels did not show any significant difference in all three groups. It is concluded that orchiectomy is to be the considered treatment of choice for cost effectiveness, exclusion of patient compliance problems and immediate therapeutic response.

Key words: Prostatic cancer, hormonal treatment

* Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Kayseri Devlet Hastanesi Üroloji Uzmanı

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci malign hastalık olup kanser ölümlerinden üçüncü sırada sorumludur.Tanı konulduğunda hastaların önemli bir kısmında uzak metastaz vardır.Bu grup hastalarda hormonal tedavi esas tedaviyi oluşturur(16).Normal prostat epitel hücrelerden köken alan kanserli doku da androjenlere genellikle bağımlıdır(20).Bu nedenle tedavide amaç dolaşımdaki androjenleri en aza indirmek veya prostat benzine olan etkisini ortadan kaldırmaktadır.Bu amaca primer androjen kaynağını çıkartılması (orşiektomi),antiandrojen ilaçlarla hücre düzeyinde androjenlerin blokajı,androjen sentezinin engellenmesi veya gonadotropinlerin baskılanmasıyla ulaşılabılır(16).

Kliniğimizde prostat kanseri tanısı konan hastalarda uygulanan çeşitli hormonal tedavilerin serum testosteron (T),FSH,LH,östradiol (Ö) ve prolaktin (PRL) düzeylerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1986-1990 yılları arasında tanısı histopatolojik olarak konulan prostat kanserli 19 hasta hormonal tedaviye alındı.Yaşları 60-76 arasında değişen bu hastaların yedisine buserelin (B),altısına cyprotern acetate (CPA) verildi.Altı hastaya bilateral orşiektomi yapıldı.

Hasta seçimi; a.Hastalara tedavilerinin ilaçla veya testislerinin alınmasıyla yapılabileceği bildirilip orşiektomiyi kabul etmeyenler B veya CPA uygulaması,b.Sürekli olarak ilaç kullanamayacağını belirten veya maddi durumu ilaç tedavisine uygun olmayan hastalara orşiektomi yapılması şeklinde oldu.

Bazı T,FSH,LH,Ö,ve PRL değerini belirlemek için tedaviden önce kan örneği alındı.Belli aralıklarla yapılan kontrol vizitlerinde hormonal tetkikler tekrarlandı,prostata değerlendirildiği rektal tuşeyi de kapsayan fizik muayene yapıldı ve tedavilerin muhtemel yan etkileri soruldu.Bütün kan örnekleri saat 9.00'da alındı.

Buserelin ilk yedi gün parenteral (3x500 ug subkütan),daha sonra intranazal (3x500 ug) olarak verildi.Tedavinin hormonal etkilerin göstermek için hastalardan birinci ve ikinci haftada,2,4,6,12,ve24. aylarda kan alınarak Endokrinoloji Laboratuvarı'na gönderildi.

Cyproteron acetate,ilk iki ay haftada bir 300 mg intramuskuler olarak uygulandı.Hastalar daha sonra 50 mg'lık tabletlerden 2x2 olacak şekilde 200 mg CPA ile tedaviyi sürdürdüler.Tedavinin 1,2,4 ve 8. aylarında kan örnekleri alındı.

Dördü lokal,ikisi genel anestezi altında yapılan bilateral skrotal orşiektomileri izleyen birinci gün ve üçüncü ayda kan örnekleri alındı.

Testosteron,FSH,LH,Ö ve PRL tayinleri hastanemiz Endokrinoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.Testosteron ve PRL hasta serumlarında coated tüp tekniği,FSH ve LH double antibody tekniği kullanılarak DPC(Diagnostic Product Corporation) RIA kitleriyle LKB Wallac 1275 mini-gamma counter cihazında çalışıldı.Östradiol ise hasta serumunda Fluoroimmunassay yöntemi ile LKB Wallac 1230 Arcun Fluorometre cihazında çalışıldı.

Hormonal ölçüm sonuçlarının tedavi öncesi değerlere göre karşılaştırılması nonparametrik bir test olan işaret testiyle yapıldı(17).

Bulgular

Hastaların genel yaş ortalaması 69 olup,B grubunda 69,CPA grubunda 69 ve orşiektomi grubunda 68'dir.Hormonal tedavi alan hasta gruplarında tedavi öncesi hormonal parametreler toplu olarak Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I.Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi Hormonal Parametreler

Grup	Hormonal Parametreler (Serum)				
	Testosteron (ng/dL)	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	Östradiol (pg/mL)	Prolaktin (ng/mL)
Buserelin (n=7)	392.5* 162.0-779.8**	7.8 4.2-16.4	12.1 2.4-32.7	14.2 12.0-16.5	10.2 3.7-16.6
Cyproterone acetate (n=6)	600.9 192.9-868.5	15.1 2.8-23.3	13.4 5.2-21.9	13.8 4.0-27.8	12.6 7.2-20.2
Orşiektomi (n=6)	434.1 223.4-740.8	11.1 3.8-15.9	13.8 1.7-24.1	13.7 8.4-20.7	14.7 5.1-21.6

*Ortanca

**Aralık

Buserelin grubunda birinci ve ikinci haftalarında T düzeylerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı olmayıp tedavinin ikinci ayından itibaren kastrate seviyeye (50 ng/dl'nin altı)(15) düşmüştür. Tedavi süresince herhangi bir yükseliş göstermemiştir (Tablo II).Hastalarda ilk haftalarda görülebilecek,kemik ağrılarında artma ve işleme güçlüğü gibi tümör alevlenmesine ait belirtiler saptanmamış fakat tedaviden önce potens ve libidoları normal olan hastalarda potens ve libido kaybı olmuştur.

Tablo II. Buserelin Alan Hastalarda Testosteron Değerleri ve Ortanca Değerler (ng/dL)

Tedavi süresi	Aralık	Ortanca	p
Başlangıç	162.0-779.8	392.5	
1. Hafta	196.1-895.9	361.0	>0.05
2. Hafta	98.0-538.5	342.8	>0.05
2. Ay	36.5-94.2	49.2	<0.05
4. Ay	27.3-65.7	55.1	<0.05
6. Ay	25.5-51.3	42.7	<0.05
12. Ay	28.8-49.5	43.1	<0.05
24. Ay	21.1-55.8	35.7	<0.05

Cyproteron acetate grubunda T düzeyleri başlangıca göre oldukça anlamlı azalmalar göstermişlerse de kastrate sınıra ulaşmamışlardır (Tablo III). Bu grupta libido ve potens kaybı dışında yan etkiye rastlanmamıştır.

Tablo III. CPA Alan Hastalarda Testosteron Değerleri ve Ortanca Değerler (ng/dL)

Tedavi Süresi	Aralık	Ortanca	P
Başlangıç	192.9-868.5	600.9	
1. Ay	55.2-236.1	98	< 0.05
2. Ay	38.2-275	95	< 0.05
4. Ay	55-232	92.3	< 0.05
8. Ay	90.7-263.4	148.6	< 0.05

Testosteron düzeylerindeki en belirgin azalış orşiektomi grubunda gözlenmiştir (Tablo IV). Tüm hastalarda libido ve potens kaybı, iki hastada ateş basması yakınması olmuştur.

Tablo IV.Orşiektomi Yapılan Hastalarda Testosteron Değerleri ve Ortanca Değerler (ng/dL)

Tedavi Süresi	Aralık	Ortanca	P
Başlangıç	223.4-740.8	434.1	
1. Gün	11.6-61	21.2	< 0.05
3. Ay	14.1-31.5	18.6	< 0.05

Buserelin ve CPA grubunda FSH düzeyleri başlangıca göre önemli bir değişiklik göstermemiştir.Orşiektomi yapılan hastalarda operasyondan sonraki gün FSH düzeyi büyük bir artış göstermiş,üçüncü ay FSH düzeyi ortancası ise başlangıca göre yüksek kalmakla beraber aradaki fark önemsiz bulunmuştur (Tablo V).

Tablo V.Orşiektomi Yapılan Hastalarda FSH Değerleri ve Ortanca Değerler (mIU/mL)

Tedavi Süresi	Aralık	Ortanca	P
Başlangıç	3.8-15.9	11.1	
1. Gün	11.3-57.5	24.1	< 0.05
3. Ay	2.5-29.2	16.7	> 0.05

Buserelin ve CPA grubunda LH düzeyleri başlangıca göre önemli bir değişiklik göstermemiştir.Orşiektomi yapılan hastalarda operasyondan sonraki gün LH düzeyi büyük bir artış göstermiş,üçüncü ay LH düzeyi ortancası ise başlangıca göre yüksek kalmakla beraber aradaki fark önemsiz bulunmuştur(Tablo VI).

Tablo VI. Orşiektomi Yapılan Hastalarda LH Değerleri ve Ortanca Değerler (mIU/mL)

Tedavi Süresi	Aralık	Ortanca	P
Başlangıç	1.7-24.1	13.8	
1.Gün	14.4-63.9	27.8	< 0.05
3. Ay	3.5-26.2	18.1	> 0.05

Buserelin grubunda Ö düzeyleri altıncı aydaki düşüklük dışında başlangıca göre önemli bir değişiklik göstermemiştir.CPA grubunda Ö düzeyleri başlangıca göre önemli bir değişiklik

göstermezken orşiektomi grubunda üçüncü ay değerleri anlamlı bir düşüklük göstermiştir (Tablo VII).

Tablo VII. Orşiektomi Yapılan Hastalarda Östradiol Değerleri ve Ortanca Değerler (pg/mL)

Tedavi Süresi	Aralık	Ortanca	P
Başlangıç	8.4-20.7	13.7	
1. Gün	8.5-18.5	12.8	> 0.05
3. Ay	9.1-13.5	10.4	< 0.05

Buserelin, CPA ve orşiektomi grubunda PRL düzeyleri başlangıca göre önemli bir değişiklik göstermemiştir.

Takip süresi boyunca B grubunda bir, CPA grubunda üç, orşiektomi grubunda iki hastamız kaybedilmiştir.

Tartışma

İlerlemiş prostat kanserinin hormonal tedavisinde klasik orşiektomi ve östrojen tedavileri etkili olmakla birlikte orşiektomi psikolojik, östrojen tedavisi kardiyovasküler bozukluklara yol açabilmektedir. Bu nedenle prostat kanserinin hormonal tedavisinde çeşitli ilaçlar geliştirilmiştir; bunlardan birisi GnRH analogu olan B, diğeri antigonadotrop, antiandrojen özelliğe sahip CPA'dır (15,16).

Buserelinle tedavi edilmiş 46 prostat kanserli hastayı kapsayan bir çalışmada B çeşitli dozlarda uygulanmış ve en iyi sonuç yedi gün, günde 3x500 (toplam 1500) ug subkütan, daha sonra 1200 ug intranasal uygulama ile elde edilmiştir. Bu çalışmada serum T 2-4 haftada içerisinde 100 ng/dL nin altına düşmüş ancak hastaların % 19.4'ünde ilk hafta içerisinde serum T başlangıca göre artmıştır (19). Bu durum GnRH analogu olan ilacın ilk hipofizer uyarımına bağlanmıştır. Başka bir çalışmada 12 prostat kanserli hastada B uygulamasını takiben T düzeyinde 3. ve 6. günler başlangıç değerinin %30'unu aşmayan artışlar saptanmıştır (21). Testosteron düzeylerindeki bu artışların hastalık semptomlarını artırabilme (Tümör alevlenmesi) potansiyeli olduğu fakat klinikte bunun oldukça nadir görüldüğü bildirilmiştir (13). Biz de tedavinin ilk haftalarında hastalarımızda işeme zorluğu, kemik ağrılarında artma gibi tümör alevlenmesine ait semptomlar görmedik. Bununla birlikte B tedavisi alan 7 prostat kanserli hastamızın dördünde birinci hafta sonu serum T düzeyi başlangıç değerine göre artmıştır. Artış istatistik olarak anlamlı bulunmasa da 895.9 ng/dL'ye kadar olabilen bu artış dikkat çekicidir. İkinci hafta sonunda biri hariç T değerleri başlangıç değerini altında görülmüş ve ikinci ayda bütün değerler 100 ng/dL 'nin altında ölçülmüştür. Diğer çalışmaların bulgularıyla uyumlu olarak hastalarımızdaki düşük T düzeyleri iki yıllık takip süresi boyunca artmamıştır (4,18).

Evre C ve D prostat kanserli hastalara günde oral 100 mg CPA verildikten sonra serum T'nun ilk dört hafta içerisinde giderek azaldığı ve bundan sonra 100-200 ng/dL arasında değiştiği bildirilmiştir(10). Aynı çalışmada serum gonadotropinler ve T düzeylerindeki orta derecede düşmeye rağmen tümör büyüklük ve sertliğinde belirgin azalma saptanmıştır. Haftada bir kez parenteral 300 mg CPA ile 21 hastada T 434 ng/dL'den üç ay sonra 107 ng/dL'ye düşmüştür(11). CPA grubumuzda T düzeyleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak azalmıştır. Kastrate sınıra kadar inmemekle beraber takip devrsinde ortanca değerler sekizinci ay hariç 100 ng/dL'nin altındadır. CPA'nın antigonadotrop etkisinin düşük doz(günde 0.1 mg) dietilstilbestrol ile artırılıp serum T düzeylerinin iki ay sonra yaklaşık 30 ng/dL düzeyine kadar indirilebildiği bildirilmiştir(8).

Yirmiiki prostat kanserli hastada ortalama T değeri orşiektomiden bir hafta sonra 597 ng/dL'den 16 ng/dL'ye düşmüştür(3). Yaman ve arkadaşları(22) da orşiektomi ile 12 prostat kanserli hastalarında T'un belirgin düşüşünü bildirmişlerdir. Orşiektomi yapılan hastalarımızda orşiektomiye izleyen gün T seviyesinin hızla düştüğü ve takip süresince artış göstermediği gözlenmiştir. Prostat kanserli dokuyu androjenden mahrum bırakmak için orşiektomi en çabuk ve kalıcı yol olarak görülmektedir. Hastaların ilaç almayı unutmaması veya ilaç kullanmaktan bıkmaması durumu ortadan kalkmış olmaktadır.

Diğer GnRH analoglar gibi B de başlangıçta hipofizi uyarır(14). Gonadotropinlerin genellikle ilk bir haftada arttığı sonra giderek başlangıç değerine göre daha düşük değerler gösterdiği bildirilmiştir(6,19,21). Çalışmamızda tedavinin birinci ve ikinci haftalarında serum gonadotropinlerinde başlangıç değerine göre anlamlı artış olmamıştır. Ancak bu artışlar genellikle ilk hafta içerisinde olduğundan bu durumun tespiti için hastalardan baştan beri her gün kan örneği alınması gerekmektedir. İlk haftalardan sonraki gonadotropin düzeylerinde LH için daha belirgin olmak üzere düşmeler bulunmakla beraber bunlar istatistiksel olarak önemli olmadığı gibi normal sınırlar içinde kalmışlardır. Bulgularımız GnRH analoglarının birçok steroidojenik enzim üzerindeki in vivo dramatik etkilerinin gonadotropin düzeylerindeki düşmelerden ziyade LH'nin biyoaktivitesindeki değişikliğe bağlandığı görüşlerle uyumludur (9,12)

Günde oral 100 mg CPA verilen prostat kanserli hastalarda gonadotropinlerin ve T'un 2-4 haftada giderek azaldığı, sonra nispeten sabit seyrettiği bildirilmiştir(10). LH'daki düşme daha belirgin olup normalin alt sınırına yakındı. Çalışmamızda da ilk aylarda FSH ve LH değerleri başlangıca göre düşük gözlenmiş ancak bu durum istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. Normalin alt sınırlarına yakın gonadotropin ve T düzeylerine rağmen CPA grubumuzdaki terapötik sonuç CPA'nın intrasellüler androjen blokajı etkisiyle açıklanabilir.

Orşiektomi testiste yapılan, başta testosteron olmak üzere çeşitli hormonal maddelerin hipotalamus üzerindeki negatif feed-back etkisini ortadan kaldırmaktadır. Hastalarımızda orşiektomiden sonraki gün T'un kastrate değerlere düşmesine paralel olarak FSH ve LH değerleri de başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Üçüncü ay değerleri başlangıca göre yüksek kalmalarına rağmen bu yükseklik istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Östradiol düzeyinin B alan hastalarda 2-4 hafta içinde önemli oranda azaldığı bildirilmiştir (5,6,19).Hastalarımızda ise serum Ö'u altıncı aydaki düşük değerler hariç başlangıca göre anlamlı değişiklik göstermemiştir.

CPA tedavisi alan prostat kanserli hastalarda serum Ö düzeylerinde bazı araştırmacılar(2,7) anlamlı düşmeler bildirirken bizim CPA grubunda böyle bir değişiklik izlenmemiştir.Orşiektomi yapılan prostat kanserli hastalarda serum Ö düzeylerinde yine bazı araştırmacılar (2,22) belirgin düşmeler bildirirken orşietomi grubumuzda benzeri değişiklikler birinci günde izlenememiş,üçüncü ayda izlenebilmiştir.

Buserelin tedavisi gören prostat kanserli hastalarda serum PRL düzeyinin tedaviden etkilenmediği bildirilmiştir (6,18,21). Çalışmamızda da hastaların serum PRL düzeylerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir Bu durum GnRH analoglarının hipofiz üzerindeki etkilerin sadece gonadotropinlerle sınırlı kaldığını gösterebilir.

Serum PRL seviyesinin CPA tedavisi gören prostat kanserli hastalarda tedricen arttığı bildirilmiştir (2,10). Prolaktinin prostat epitel hücrelerinin androjen alım ve kullanımını artırarak uyarıcı yönde etki ettiği bilinmektedir (1,2).Bu etki nedeniyle PRL düzeyindeki yükselmenin kesin olmamakla beraber prostat kanserinin gidişine olumsuz etki edebileceği düşünülmüştür (2,10). CPA'nın yol açtığı PRL yükselmesinin östrojenlere göre daha sınırlı kaldığı bildirilmiştir (10). CPA grubumuzda serum PRL düzeylerinde başlangıca göre anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Isurugi ve arkadaşları (10) orşiektominin serum PRL'ini etkilemediğini bildirirken Bartsch ve arkadaşları (2) anlamlı olmayan hafif bir düşme gözlemişlerdir.Orşiektomiden sonraki birinci gün ve üçüncü ay serum PRL tayinlerimizde başlangıca göre yüksek fakat istatistik olarak önemsiz farklılıklar gösteren değerler bulunmuştur.Hormonal sonuçlarımızın literatürle karşılaştırılmasında gruptaki hasta sayımızın azlığının da göz önüne alınması gerektiği kanısındayız.

Prostat kanserinin tedavisinde önemli bir nokta da tedavi maliyetidir. Orşiektominin en önemli avantajı işlemin bir kerede yapılıp bitirilmesi ve maliyetinin düşük olmasıdır. Hormonal tedaviye yönelik yeni geliştirilen ilaçlar ülkemizde de oldukça pahalıdır ve hastalar ömürlerinin sonuna kadar kullanmak zorunda olduklarından önemli maddi yük ve uyum sorunları oluşturmaktadırlar.Orşiektomi serum T'unu en çabuk ve emin olarak düşürmesiyle de avantajlı bir tedavi şekli olarak görülmüştür.

Kaynaklar

1. Atasü T: Prolaktin hormon fizyolojisi. Atasü T (ed) : **Prolaktin**. Başkent Yayınları, İstanbul 1984, ss 21-58
2. Bartsch WH, Horst J, Becker H, Nehse G: Sex hormone binding globulin binding capacity, testosterone, 5 dihydrotestosterone, oestradiol and prolactin in plasma of patients with prostatic carcinoma under various types of hormonal treatment. **Acta Endocrinol** 85:650-664, 1977.
3. Boccon-Gibod L, Laudat MH, Guiban D, Steg A: Hormonal consequences of orchidectomy for carcinoma of the prostate. **Eur Urol** 15:99-102, 1988.
4. Borgmann V, Nagel R, Al-Abadi H, Schmidt-Gollwitzer M: Treatment of prostatic cancer with LH-RH analogues. **Prostate** 4:553-568, 1983.
5. Faure N, Labrie F, Lemay A, et al: Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist in adult men. **Fertil Steril** 37:416-424, 1982.
6. Faure N, Lemay A, Laroche B, et al : Preliminary results on the clinical efficacy and safety of androgen inhibition by an LHRH agonist alone or combined with an antiandrogen in the treatment of prostatic carcinoma. **Prostate** 4:601-624, 1983.
7. Geller J, Vazakas G, Fruchtman B, et al : The effect of Cyproterone acetate on advanced carcinoma of the prostate. **Surg Gynecol Obstet** 127:748-758, 1968.
8. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Rennie PS, Coppin CM : The combination of Cyproterone acetate and low dose diethylstilbestrol in the treatment of advanced prostatic carcinoma. **J Urol** 140:1460-1465, 1988.
9. Heber D, Bhasin S, Steiner B, Swerdloff RS: The stimulatory and down-regulatory effects of a gonadotropin-releasing hormone agonist in man. **J Clin Endocrinol Metab** 58:1084-1088, 1984.
10. Isurugu K, Fukutani K, Ishida H, Hosai Y: Endocrine effects of Cypoterone acetate in patients with prostatic cancer. **J Urol** 123:180-183, 1980.
11. Jacobi GH, Altwein JE, Kurth KH, et al: Treatment of advanced prostatic cancer with parenteral Cyproterone acetate: A phase III randomised trial. **Br J Urol** 52:208-215, 1980.
12. Petersson F, Emong G, Hammar M : Testicular GnRH-receptors and direct effects of a GnRH-agonist on human testicular steroidogenesis. **Scand Urol Nephrol** 23:161-164, 1989.

13. Rajfer J, Handelsman DJ, Crum A, et al: Comparison of the efficacy of subcutaneous and nasal spray Buserelin treatment in suppression of testicular steroidogenesis in men with prostate cancer. *Fertil Steril* 46:104-110, 1986.
14. Sandow J: Clinical applications of LHRH and its analogues. *Clin Endocrinol* 18:571-592, 1983.
15. Smith JA: New methods of endocrin management of prostatic cancer. *J Urol* 137:1-10, 1987.
16. Sogani PC, Fair WR :Treatment of advanced prostatic cancer. *Urologic Clin North Am* 14:353-371, 1987.
17. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: *Biyoistatistik*. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1989.
18. Tolis G, Koutsilieris M, Herrera R, et al: Advanced prostatic adeno-carcinoma :Biological aspect and effects of androgen deprivation achieved by castration or agonists analogues of LHRH. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1:129-136, 1984.
19. Tolis G, Faure N, Koutsilieris M, et al: Suppression of testicular steroidogenesis by the GnRH agonistic analogue Buserelin (HOE-766) in patients with prostatic cancer :Studies in relation to dose and route of administration. *J Steroid Biochem* 19:995-998, 1983.
20. Trachtenberg J: Hormonal management of stage D carcinoma of the prostate. *Urologic Clin North Am* 14:685-692, 1987.
21. Wenderoth UK, Jacobi GH: Gonadotropin-releasing hormone analogues for palliation of carcinoma of the prostate. *World J Urol* 1:40-48, 1983.
22. Yaman LS, Küpeli S, Şahin H: Prostat kanserli hastalarda orşiektomi öncesi ve sonrası serum hormon düzeyleri(ön rapor): *Ankara Tıp Mecmuası* 39:183-194, 1986.