

## PROSTAT KANSERİNDE HORMONOTERAPİ

### HORMONAL TREATMENT IN PROSTATE CANCER

Dr. Asif YILDIRIM<sup>1</sup>  
Dr. Kamil ÇAM<sup>2</sup>  
Dr. Hakan ÖZVER<sup>3</sup>  
Dr. Atif AKDAŞ<sup>1</sup>

#### ÖZET

Prostat kanserinin epidemiyolojik önemi gittikçe artmaktadır. Yaşla birlikte artan insidansı geniş toplum kesimlerini ilgilendirmektedir. Kesin tedavi olanağının sadece organ sınırlı hastalıkta olası olması erken tanı faaliyetlerini arttırmış ve özellikle de prostat spesifik antijen kullanımının yaygınlaşması ile hastalara çok daha erken evrede tanı konmasını gündeme getirmiştir. Ancak yine de küçümsenmeyecek oranda metastatik hastalıkla ya ilk başta yada takipte karşılaşmaktadır. Palyatif olarak kabul edilse de metastatik hastalıkta ilk basamak tedavi olarak halihazırda hormonal tedavi gündemdeki yerini korumaktadır. Ancak, hormonal tedavi uygulamalarında da farklı yaklaşımlar ve değişik amaçlar söz konusudur. Hormonal tedaviye ne zaman ve nasıl başlanması gerektiği bile henüz kesin bir sonuca varılmamış olan bir tartışma konusudur. Yine de metastatik hastalıkta çoğunlukla kısmi veya total androjen uygulamaları gündemdedir. Bu başlık altında medikal veya cerrahi androjen blokajı seçenekleri mevcuttur. Bunun yanı sıra çeşitli hormonal tedavi yöntemleri neoadjuvan, adjuvan gibi amaçlarla lokal prostat kanseri hastalarında da denenmektedir. Öte yandan kullanım aşamasında bu ilaçların yan etki profillerini de göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bu derleme çalışmasında hormonal tedavi tüm yönleriyle, tarihçesi ve yan etkileriyle birlikte irdelenmiştir. Özellikle geriatrik popülasyon için üzerinde önemle durulması gereken bir husus da uzun dönem hormonal tedavi uygulamasının osteoporoz ve kemik kırıkları ile ilişkili olabileceğidir. Bu nedenle uzun süre hormonal tedavi uygulamalarında yaşlı hastalarda dikkatli olunması zorunludur.

**Anahtar kelimeler:** Hormonal tedavi, prostat kanseri, osteoporoz, yaşlanan erkek.

#### ABSTRACT

Prostate cancer gains great public attention as its incidence is increasing with age. Since definitive treatment options are temporarily available only for the organ confined disease, a great deal of effort has been utilised in order to provide early diagnosis. With the extensive usage of prostate specific antigen there has been a shift of patients towards localised prostate cancer. Nevertheless, a certain number of patients have metastatic disease either at initial presentation or during the follow-up period of a previous treatment modality. Although it is palliative hormonal treatment constitutes the mainstay treatment in the management of metastatic disease. However, there are a variety of different approaches for the hormonal treatment. Even, both the time of onset and the appropriate form of the hormonal therapy have been extensively debated without reaching a definitive conclusion. Generally, partial or total androgen blockage including medical or surgical castration was preferred in the initial management of metastatic disease. Additionally, several forms of hormonal treatment as adjuvant and neoadjuvant aims have been utilised particularly in research studies for the local disease. In this review, all aspects of hormonal treatment including its history and side effects were evaluated. One of the crucial properties of long-term hormonal treatment particularly for the geriatric population is its association with osteoporosis and bone fracture. Therefore, this has to be taken into consideration in patients with long term hormonal therapy.

**Key words:** Hormonal treatment, prostate cancer, osteoporosis, aging male.

Geliş: 18.08.2002

Kabul: 08.01.2003

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Abani İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Üro-Tıp (Üroloji Tanı Merkezi)

İletişim; Prof. Dr. Atif Akdaş., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Tophanelioğlu Cad. No: 13-15 81190 Altunizade-İSTANBUL

Tel : 0(216) 327 50 50

Fax : 0 (216) 325 79

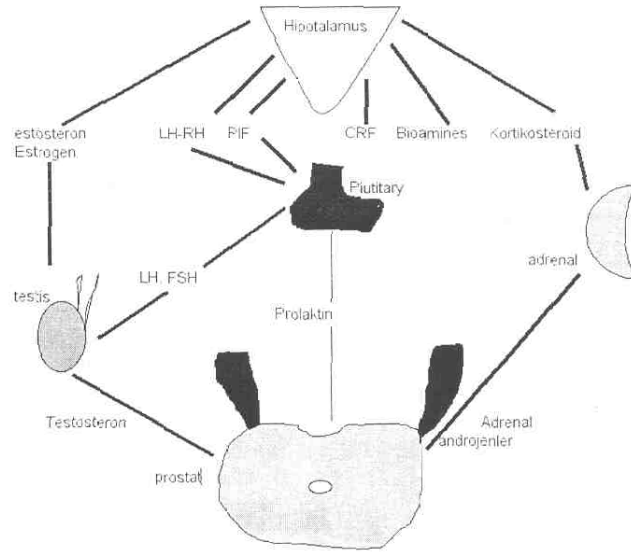
## GİRİŞ VE AMAÇ

Prostat kanseri erkeklerde en fazla tanı konulan neoplazmdir ve A.B.D.'nde kansere bağlı mortalitede ikinci sıklıktadır. Öyle ki 1998 senesinde prostat kanseri sonucunda mortalite 39.000 olarak hesaplanmıştır (35). Son zamanlarda prostat kanserinin erken tanı ve tedavisine yönelik gelişmelere rağmen, klinik lokalize prostat kanserinde de %10 ile %50 oranında progresyon görülmektedir (6.13). Halihazırda hormonal tedavi ileri evre prostat kanserinde ilk tedavi seçeneğidir. Aynı zamanda lokalize hastalıkta, hasta ileri yaşta ise veya radikal terapi (radikal prostatektomi, radyoterapi) için uygun değilse hormonoterapi uygulanabilir. Prostat kanserinde hormonal terapi uzun yıllardır kullanılmasına rağmen anti-tümoral etki ve yaşam kalitesi açısından tedavi şekli

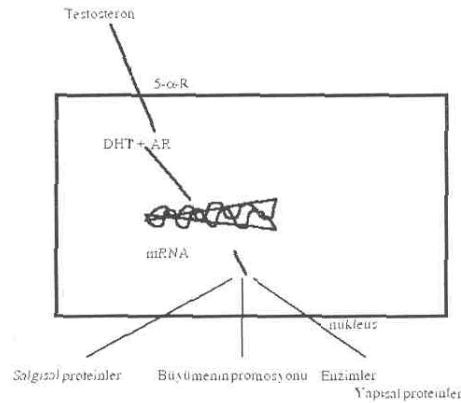
ve tedaviye başlama zamanı konusunda ortak bir görüş mevcut değildir. Aşağıda tartışılan soruların henüz netlik kazanmış bir yanıtı yoktur:

1. En etkili hormonal tedavi nedir ve tedaviye ne zaman başlanmalıdır?
2. Konvansiyonel monoterapinin, tam androjen blokajına üstünlüğü var mıdır?
3. Anti-androjen monoterapinin yaşam kalitesi yönünden avantajı var mıdır?
4. Radikal prostatektomi ve radyoterapi öncesi uygulanan neoadjuvan hormon tedavisi tedavinin başarı şansını arttırmakta mıdır?
5. Aralıklı hormonal tedavinin rolü nedir?

**Şekil 1:** Prostatın büyümesini ve fonksiyonunu kontrol eden endokrin faktörler. **LHRH:** Luteinizing hormone-releasing hormones, **PIF:** pituitary factor for prolactin, **E:** estrogen, **LH:** luteinizing hormone, **FSH:** follicle-stimulating hormone, **ACTH:** adrenocorticotrophic hormone, **T:** testosterone, **DHT:** 5-alpha-dihydrotestosterone, **5-AR:** 5-alpha-reductase, **CRF:** corticotropin-releasing factor (20).



**Şekil 2.** Prostatın büyümesini ve fonksiyonunu düzenleyen endokrin faktörler.





arch Group) çalışmasında evre III (prostat kapsül dışına lokal uzanım) veya evre IV (yüksek PAP veya M+) 1900 prostat kanserli hasta. I: 5 mg/gün dietilstilbestrol (DES). II: bilateral orşiektomi + 5 mg/gün DBS. III: bilateral orşiektomi + plasebo ve IV: plasebo tedavi kollarına randomize edilmiştir (49). Çalışma sonucunda 5 mg/gün DES tedavisinin başta kardiovasküler almak üzere ciddi toksisiteye sebep olduğu saptanmıştır. Geller, adrenal kökenli

mer 125 hastayı orşiektomi ve orşiektomi + nilutamide tedavi kollarına, Iversen ise 262 hastayı orşiektomi ve goserelin asetat + flutamide tedavi kollarına randomize etmişlerdir (17, 27). Her iki çalışmada da hem progresyon hem yaşam süresi bakımında fark olmadığı saptanmıştır. EORTC'nin (European Organization for Research and Treatment of Cancer) goserelin actate+flutamide/bilateral orşiektomi faz III çalışmasına (30853 nolu protokol)

Tablo 2, TA B ile ilgili klinik çalışmalar

Çalışma	Hasta sayısı	Protokol	Progresyon	Yaşam süresi
Crawford <sup>24</sup> , 1989	606	Leuprolide X Leuprolide+Flutamide	TAB<MONO	TAB>MONO
Beland <sup>17</sup> , 1989	194	Orşiektomi X Orşiektomi+Nilutamide	DY	DY
Namer <sup>17</sup> , 1990	125	Orşiektomi X Orşiektomi+Nilutamide	DY	DY
Iversen <sup>27</sup> , 1993	262	Orşiektomi X Goserelin+Flutamide	DY	DY
Janknegt <sup>28</sup> , 1993	310	Orşiektomi X Goserelin+Flutamide	TAB<MONO	DY
Denis <sup>12</sup> , 1993	375	Orşiektomi X Orşiektomi+Nilutamide	TAB<MONO	TAB>MONO
Boccardo <sup>2</sup> , 1993	373	Goserelin X Goserelin+Flutamide	TAB<MONO	DY
Tyrrell <sup>48</sup> , 2000	589	Goserelin X Goserelin+Flutamide	DY	DY
Hedlund <sup>23</sup> , 2000	915	TAB* X Polyestradol phosphate	DY	DY

TAB\*: orşiektomi veya LH-RH analogu (triptorelin) + anti-androjen  
DY: değişiklik yok  
MONO: monoterapi

androjenin prostat kanserinin androjenik uyarımında önemli rol aldığını vurgulamıştır (18). Fabrie ve arkadaşları ise prostat hücrelerindeki DHT'un %25-%40'ının adrenal androjenlerden kaynaklandığını bildirmişlerdir (31). Bracci 1977'de ileri evre tedavisinde orşiektomiye ek olarak, siproteron asetat (CPA) tedavisinin başarı oranını arttırdığını saptamıştır (20). Labrie ve arkadaşları tam androjen blokajının yaşam süresini uzattığını ve tedaviye cevap oranında artma olduğunu iddia etmişlerdir (33). Tablo I'de hormonal tedavi formları ve etki mekanizmaları sunulmuştur.

Tam Androjen Blokajı (TAB): Labrie ve arkadaşları 1983'te metastatik prostat kanserinde TAB ile alınan sonuçları daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırmışlardır: Tedaviye cevap oranında, cevabın süresinde ve sonuçta yaşam süresinde belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir (34). Crawford ve arkadaşları evre D2 prostat kanserli 603 hastayı leuprolide+flutamide ve le-uprolide+plasebo olmak üzere iki tedavi koluna randomize etmişlerdir (7). Leuprolide+flutamide lehine hastalıksız yaşam süresinde 3 ay ve genel yaşam süresinde ise 6 ay fark saptanmıştır. Na-

327 metastatik prostat kanserli hasta dahil edilmiştir (12). Bir önceki çalışmanın benzer sonuçları elde edilmiştir. Janknegt ve arkadaşları da bilateral orşiektomi sonrası hastaların 207'sine nilu-tamide ve 216'sına da plasebo vermişlerdir (28). Plasebo grubunda genel yaşam süresi 30 ay, nilutamide grubunda ise 37 ay ve hastalıkta objektif regresyon ise sırası ile %24,%41 olarak bulunmuştur, TAB ve sadece kastrasyonun karşılaştırıldığı randomize 22 klinik çalışmanın meta-analizinde ileri evre prostat kanserli (%87, MI) 5710 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir (38), Beş yıllık yaşam süresi sırası ile %26.2 ve %22.8 olarak bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir, Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise, ileri evre prostat kanserli 915 hasta TAB (bilateral orşiektomi veya LH-RH analogu + anti-androjen) ile parenteral östrojen (240 mg polyestradol phosphate) kollarına randomize edilmiştir (23). Bu iki tedavi kolunda genel yaşam süresi ve kardiovasküler mortalite açısından fark bulunmamıştır. Tyrrell ve arkadaşları 589 hastayı goserelin acetate + flutamide ve sadece goserelin tedavi kollarına randomize etmişler ve sonuçta TAB'nın kastrasyondan daha üstün olduğu gösterilememiştir (48) (Tablo 2).

Bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda kastrasyona anti-androjen eklemenin progresyona ve yaşam süresine pozitif etkiliği netlik kazanmamıştır. Asemptomatik ileri evre prostat kanserinde hormonal tedavinin ne zaman başlanacağı (erken dönem, geç dönem) da açıklığa kavuşmamıştır. Erken dönemde tedavi başlananlarda yaşam süresinin arttığı bildirilmiştir (39). Halen devam etmekte olan EORTC 30846 çalışmasında uzak metastazı olmayan, lenf nodu tutulumu olan hastalar erken ve geç dönem tedavi kollarına randomize edilmişlerdir (50).

MRC (Medical Research Council) çalışmasında lokal ileri evre veya asemptomatik prostat kanserli 938 hasta erken dönemde or-şiektomi veya LHRH agonisti ile tedaviye randomize edilmiştir (46).

**Neoadjuvan Hormonal Tedavi (NHT):** Neoadjuvan tedavi, tanı sonrasında primer tedaviden önce uygulanan sistemik tedavidir. Prostat kanserinde radikal bir girişim öncesinde NHT vermenin tedavi başarısını (progresyon, yaşam süresi) arttırdığına ait ortak bir görüş, mevcut değildir. NHT radikal prostatektomi veya radyoterapi öncesi verilebilmektedir.

**Radikal prostatektomi öncesi NHT:** Radikal prostatektomi öncesi uygulanan androjen ablasyonunun sağlayacağı faydalar; (1) tümörün evresinde küçülme, (2) lokal kontrol, (3) cerrahi morbiditenin azaltılması, (4) progresyona kadar geçen süreyi uzatması, (5) yaşam süresinin uzatması şeklinde sıralanabilir (30). Klinik olarak hastalığın evresinin düşük evre olarak (understaging) saptanabilmesi bir problemdir. Radikal prostatektomi sonrasında klinik T1 hastalıkta %20 ve klinik T2 hastalıkta ise %50 oranında cerrahi sınır pozitifliği, seminal vezikül invazyonu veya ekstrakapsüler uzanım görülmektedir (14). NHT'nin organa lokalize prostat kanseri oranını arttırdığı ve cerrahi sonrası morbiditeyi azalttığı halen tartışmalıdır. İn vivo ve in vitro deneysel araştırmalar ne-oajuvan tedaviyi desteklemektedir. Isaacs ve Coffey Dunning R-3327-H rat prostat adenokarsinom hücrelerinin hastaliksız erkek ratlara implantasyonu esnasında yapılan kastrasyonun tümör büyümesini belirgin derecede durdurduğunu göstermişlerdir (25). Randomize, prospektif klinik çalışmalarda NHT alanlarda organa lokalize hastalık %70-80 iken, sadece radikal prostatektomi yapılanlarda bu oran %40-50 olduğu bildirilmiştir. Cerrahi sınır pozitifliği ise sırası ile %18 ve %33-48 bulunmuştur (15). Her ne kadar yapılan çalışmalarda NHT'nin patolojik evreyi düşürdüğü, cerrahi sınır pozitifliğini azalttığını gösterse de, yaşam süresini uzattığına ilişkin çalışma mevcut değildir.

**Radyoterapi öncesi NHT:** Radyoterapi yapılan hastaların çoğunluğunun evresi T2b veya üzeri, Gleason skor toplamı ise 7 veya üzeridir. Bu hastaların %50'ye yakınında ilk 5 sene içerisinde PSA'da yükselme (biyokimyasal progresyon) saptanmıştır (40). Labrie ve arkadaşlarının randomize çalışmalarında NHT olarak 3 ay TAB (flutamid+LHRH analogu) vermişlerdir. Radikal prostatektomi sonrası cerrahi sınır pozitifliği %33,8'den %7,8'e düşmüş ve organa-sınırlı hastalık %49,3'den %77,8'e çıktığı bildirilmiştir (32).

**Adjuvan Hormonal Tedavi (AHT): Radikal prostatektomi sonrası AHT:** Yakın zamanda Iselin ve arkadaşları radikal perineal prostatektomi yapılan 1242 klinik T1-2N0M0 hastanın 5 senelik

PSA'da başarısızlık (PSA > 0.5 ng/ml) insidansını araştırmışlardır. PSA'da başarısızlık insidansı organa-lokalize hastalıkta %8, spesmen-lokalize hastalıkta %35 ve cerrahi sınır pozitifliğinde ise %65 olarak bildirilmiştir (26). Sonuç olarak, erken-evre hastalıkta radikal cerrahi girişim bir çok hasta için tedavi edici değildir. Bu nedenle radikal prostatektomi yapılan ve cerrahi sınır pozitifliği olan veya postoperatif serum PSA değerinde düşme olmayan hastalarda AHT kullanılabilmektedir. Aynı zamanda patolojik olarak organa lokalize, cerrahi sınırı negatif olanlarda ve preope-ratif serum PSA değeri 10 ng/ml'nin üzerinde ve/veya patolojik Gleason skoru > 1 olduğu durumlarda AHT'den fayda görülmektedir (51,10). AHT'nin yaşam süresi üzerine olan pozitif etkisi konusunda henüz prospektif randomize bir çalışma mevcut değildir. Fakat retrospektif çalışmalarda lenf nodu pozitif hasta grubunda, radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavinin progresyonsuz yaşam süresini uzattığı saptanmıştır (52, 5).

**Radyoterapi sonrası AHT:** RTOG protokolünde evre C veya D1 477 hastaya LHRH agonisti radyoterapiye ek olarak verilmiştir. Medyan 4.5 senelik izlem sonrasında AHT alanlarda hem lokal progresyon oranında hem de hastaliksız yaşam süresinde belirgin gelişme kaydedilmiştir. 1987-1995 seneleri arasında EORTC'nin randomize çalışmasında 415 lokal ileri evre prostat kanserli hastada LHRH analogu (goserelin depot) radyoterapi ile başlanıp 3 sene devam edilmiştir. Ortalama 45 aylık takip sonrasında lokal kontrolde ve yaşam süresinde gelişme kaydedilmiştir. Kaplan Meier'e göre tahmini 5-senelik yaşam süresinin AHT kolunda %79 iken, sadece radyoterapi kolunda %62 olduğu bildirilmiştir (3).

**Aralıklı Hormonal Tedavi:** Aralıklı hormonal tedavi 1993'te Aka-kura ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (1). Aralıklı hormonal tedavinin avantajı tedavinin ara dönemlerinde yaşam kalitesinde iyileşme olması ve daha az masraflı olmasıdır. Savunulan hipotez ise aralıklı hormonal tedavinin en az devamlı hormonal tedavi kadar etkili olabileceğidir. Bilindiği gibi uzun dönem anti-androjen tedavide ilk zamanda sıcak basmaları, libido kaybı, erektil disfonksiyon ve genel halsizlik görülürken; geç dönemde kemik yapılarında demineralizasyon, anemi, lipid bozuklukları ve kas kaybı dikkati çekmektedir (47, 9). Prostat kanserinde hormonal tedaviye rağmen ortalama 24 ay sonrasında rekürrens görülmektedir ve androjenden bağımsız büyüme ön plana çıkmaktadır (4). Dunning R3327 prostat adenokarsinom modelinde, Shionogi karsinom modelinde ve insan prostat LNCaP tümöründe yapılan çalışmalarda aralıklı hormonal tedavinin daha etkili olduğuna dair verilerin elde edilmesi, klinik çalışmalara olanak sağlamıştır (4, 41, 42). Oliver ve arkadaşları 20 hastada aralıklı hormonal tedavi uygulamışlar ve üç sene sonrasında %45 hastanın progresyonsuz olduğu tespit edilmiştir (37). Goldenberg ve arkadaşları 87 hastaya aralıklı hormonal tedavi vermişler ve 3 yıl takip etmişlerdir (19). Özellikle yaşam kalitesi açısından avantajları olduğunu bildirmişlerdir. Ancak, yaşam süresini değiştirip değiştirmediği açıklık kazanmıştır.

**Anti-androjen monoterapi:** Anti-androjen monoterapinin en önemli avantajı yaşam kalitesi üzerine olan olumlu etkileridir. Libido ve potansin korunuyor olması tedaviyi cazip hale getirmek-

tedir. Sogani ve arkadaşları flutamide monoterapisinin etkin olduğunu göstermiştir (44). Yine flutamide monoterapisinin kullanıldığı diğer çalışmalarda da klinik etkinlik desteklenmiştir (11,45). Ancak standart tedaviyle karşılaştıran ve yeterli sayıda hastayı kapsayan prospektif, randomize bir çalışma henüz mevcut değildir.

**Anti-androjen Withdrawal:** TAB tedavisi altında progresyon gösteren hastaların %40'ında flutamide kesildikten sonra biyokimyasal ve klinik olarak remisyon görülmüştür (43). Flutamidin bu pa-radoksik androjenik etki mekanizması bilinmemekle beraber and-rojen reseptöründe mutasyon sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu remisyonun bir yıldan uzun sürebileceği bilinmektedir. Diğer antiandrojen kullanımlarında da söz konusu olabilir. Dolayısıyla TAB sırasında progresyon görülmesi durumunda ilk olarak sadece antiandrojenin kesilmesi gerekmektedir.

**İkincil basamak hormonal tedavi:** Hipofizektomi ve adrenelektomi bu amaçla geçmişte denenmiştir. İkincil basamak tedaviler için anti-androjenler, glukokortikoidler, aminoglutetimide, keto-kanazole, spironolaktone kullanılabilir.

Hormonal tedavi altında iken progresyon gelişmesi durumunda artık hormon dirençli hastalık kavramı gündeme gelmiş demektir. Bunun öncesinde tüm endokrine manipulasyonlar denenmelidir. Hastanın uyumu şüpheli ise serum testosterone seviyesi kontrol edilmeli ve anti-androjen withdrawal aşaması geçmelidir. Son zamanlarda hormon dirençli aşama öncesinde bazı anti-androjenlerin yüksek doz kullanımına yanıt alınabildiği gündeme gelmektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak hormonal tedavi prostat kanseri tedavisinde en sık kullanılan tedavi yaklaşımlarından birisidir ve halen metastatik hastalıkta ilk basamak tedavi olarak gündemdeki yerini korumaktadır. Ülkemiz şartları düşünüldüğünde ekonomik olması yönüyle cerrahi kastrasyon halen çok değerli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmelidir. Ancak uzun süreli hormonal tedavi kullanımında özellikle geriatrik popülasyon düşünüldüğünde önemli oranda artan osteoporoz ve kemik kırılma riskini de beraberinde getirmektedir (29). Bu açıdan kemik yoğunluğu ölçümü ve diğer metabolik belirteçlerin periyodik olarak takibi düşünülebilir (22).

## KAYNAKLAR

1. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen dependent tumors. *Cancer* 1993; 71: 2782-2790.
2. Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, Guarneri D, Decensi A, Oneto F, Martorana G, Giuliani L, Selvyggi F, Battaglia M. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. The Italian Prostatic Cancer Project (PONCAP) Study Group. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1088-1093.
3. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300.
4. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To

- M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 2275-2282.
5. Cadeddu JA, Partin AW, Hpstein JL, Walsh PC. Stage Di (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer. A case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology* 1997; 50: 251-255.
6. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA* 1993; 270: 948-954.
7. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Dorr FA, Davis A. A controlled trial of Leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-424.
8. Dalaere KPJ, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma: *Semin Oncol* 1991; 18: 13-18.
9. Daniel HW. Osteoporosis after orchidectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997; 157: 439-444.
10. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schutz D, Tomaszewski JE, Wein A. Prostate-specific antigen failure despite pathologically organ-confined and margin-negative prostate cancer: the basis for an adjuvant therapy trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1465-1469.
11. Delaere KPJ, van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18(suppl 6):13-18.
12. Denis LJ, Caneiro De Moura JL, Bono A, Sklyvester R, Whelan P, Newling D, Depauw M: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993; 42: 119-129.
13. Epstein JI. Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 651-663.
14. Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N, Cohen D, Aprikian AG, Wang Y, Russo P, Soloway SM, Sogani P, Sheinfeld J, Herr H, Dalgabni G, Begg CB, Heslon WDW, Reuter VE. The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center results. *Urology* 1997; 49 (suppl 3A): 46-55.
15. Fair WR, Garnick MB. Neoadjuvant therapy prior to radical prostatectomy: *Pro. Urology* 1996; 48: 535-538.
16. Fleshner NE, Trachtenberg J. Treatment of advanced prostate cancer with the combination of finasteride plus flutamide: Early results. *Eur Urol* 1993; 24 (Suppl 2): 106-112.
17. Garnick MB. Hormonal therapy in the management of prostate cancer: from Huggins to the present. *Urol* 1997; 49 (Suppl 3A): 5-15.
18. Geller J, Albert J, Loza D, Geller S, Stoeltzing W, de la Vega D. DHT concentrations in human prostatic cancer tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46: 440-444.
19. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, Bruchovsky N. Clinical Experience with Intermittent Androgen Suppression in Prostate Cancer: Minimum of 3 Years' Follow-Up. *Mol Urol* 1999; 3(3):287-292.
20. Göktaş S, Crawford ED: Optimal hormonal therapy for advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 162-173.
21. Graversen P, Iversen P. Recent development in endocrine

- management of prostatic cancer: Part I. Eur Urol Update Series 1997; 6: 40-43-
22. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Kvamuro S, Tashiro K. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. BJU Int 2000; 86(4):449-452.
  23. Hedlund PO, Henriksson P. Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. Urology 2000; 55: 328-332.
  24. Huggins C, Scott WW. Bilateral adrenalectomy in prostatic cancer. Ann Surg 1945; 122: 1031-1041.
  25. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation versus selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. Cancer Res 1981; 41: 5070-5075.
  26. Iselin CE, Robertson JH, Paulson DE. Radical perineal prostatectomy: Oncological outcome during a 20-year period. J Urol 161: 1634-68, 1999.
  27. Iversen P, Rasmussen F, Klarskov P, Christensen U. Long-term results of Danish Prostatic Cancer trial 86. Goserelin acetate plus flutamide versus orchidectomy in advanced prostate cancer-Cancer 1993; 15(Suppl 12): 3851-3854.
  28. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bernstein-Hahn L, Bracken B, Brisset JM, Da Silva FC, Chisholm G, Crawford ED, Debryne FM. J Urol 1993; 149: 77-82.
  29. Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. Urology 2001; 57(1):127-132.
  30. Kirby R. Treatment options for early prostate cancer. Urology 1998; 52: 948-962.
  31. Labrie F, Belanger A, Dupont A, Luu-The V, Simard J, Labrie C. Science behind total androgen blockade: from gene to combination therapy. Clin Invest Med 1993; 16: 475-492.
  32. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, Lemay M, Tetu B, Fradet Y, Belanger A, Candas B. Neoadjuvant hormonal therapy: the Canadian experience. Urology 1997; 49(suppl): 56-64.
  33. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, Laberge JG, Emond JP, Fazekas AT, Raynaud JP, Husson JM. New hormonal therapy with LH-RH agonist and antiandrogen. Clin Invest Med 1982; 5: 267-275.
  34. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lacourciere Y, Raynaud JP, Husson JM, Gareau J, Fazekas AT, Sandow J, Monfette G. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. Prostate 1983; 4: 579-594.
  35. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1998; 48: 6-30.
  36. Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1984; 311: 1281-1286.
  37. Oliver RT, Williams G, Paris AM, Blandy JP. Intermittent androgen deprivation after PSA-complete response as a strategy to reduce induction of hormone-resistant prostate cancer. Urology 1997; 49: 79-82.
  38. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Lancet 1995; 346: 265-269.
  39. Rabbani F, Fair WR. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: An overview. Infect Urol 1999; 12(3):69-74.
  40. Roach M. Neoadjuvant therapy prior to radiotherapy for clinically localized prostate cancer. Eur Urol 1997; 32 (suppl 3): 48-54.
  41. Russo P, Liguari G, Fleston WJ. Effects of intermittent diethylstilbestrol diphosphate administration on the R3327 rat prostatic carcinoma. Cancer Res 1987; 47: 5967-5970.
  42. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, Renuie PS, Goldenberg SL, Lange PH, Sullivan LD. Intermittent androgen suppression delays time to non-androgen regulated prostate specific antigen gene expression in the human prostate LNCaP tumor model. J Steroid Biochem Molec Biol 1996; 58: 139-146.
  43. Seher HI, Kelly WK. The flutamide withdrawal syndrome: Its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 1566-1572.
  44. Sogani PC, Minoo R, Vagaiwala R, Whitmore WS. Experience with flutamide in patients with advanced prostate cancer without prior endocrine therapy. Cancer 1984; 54:744-750.
  45. Soloway MS, Matzkin H. Antiandrogenic agents as monotherapy in advanced prostatic carcinoma. Cancer 1993; 71 (3suppl):1083-1088.
  46. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council trial. Br J Urol 1997; 79:235-246.
  47. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone releasing hormone agonists used in the treatment of prostatic carcinoma. Cancer 1997; 79: 545-550,
  48. Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, Jurincic-Winkler C, Varenhorst E, Lunglmayr G, Boccardo F, Holdaway IM, Haefliger J, Jordan JP. Comparison of an LH-RH analogue (Goserelin acetate, 'Zoladex') with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: final survival results of an international multicentre randomized-trial. Eur Urol 2000; 37: 205-211.
  49. Veterans' Administrative Co-operative Urological Research Group- Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg Gynecol Obstet 1967; 124: 1011-1017.
  50. van den Ouden D, Tribukait B, Blom JH, Fossa SD, Kurth KH, ten Kate FJ, Heiden T, Wang N, Schroder EH. Deoxyribonucleic acid ploidy of core biopsies and metastatic lymph nodes of prostate cancer patients impact on time to progression. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group, J Urol 1993; 150: 400-406.
  51. Zincke H, Utz DC, Taylor WK. Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C prostatic cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression. J Urol 1986; 135: 1199-1205.
  52. Zincke H, Bergstralh EJ, Larson-Keller JJ, Farrow GM, Myers RP, Lieber MM, Barret DM, Rife CC, Gonchoroff NJ. Stage D1 prostate cancer treated by radical prostatectomy and adjuvant hormonal treatment: evidence for favourable survival in patients with DNA diploid tumors. Cancer 1992; (Suppl): 311-323.