



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

Cilt: 14, Sayı: 3, 375-385, 1988

PROSTAT KANSERİNDE TEŞHİS VE TEDAVİ SORUNLARI (135 PROSTAT KANSERLİ OLGUNUN ANALİZİ NEDENİ İLE)

PROBLEMS IN DIAGNOSIS AND THERAPY OF PROSTATIC CANCER (EVALUATION OF 135 CASES)

KÜPELİ, S., YAMAN, L.S., KARALEZLİ, G.^(*)

Prostat kanserlerinin histolojik ve biyolojik davranışı çok değişiktir. Bu nedenle, tek tip bir klinik seyir göstermezler. Küratif veya palyatif tedavi yöntemlerini belirlemek amacıyla tanı değeri yüksek parametreler kullanılmalıdır (10, 15, 16). Aslında prostat kanseri teşhis edildiğinde, olguların yaklaşık % 40-64'ünde metastaza ait gözlem saptanmıştır (25). % 20 olguda tümör küçük bir bölgede lokalize olmasına karşın, süratle dissemine olabilmekte ve çok malign bir seyir göstermektedir. Bu da küratif tedavinin marjını daraltmaktadır (9).

Tümör grade'i ile metastaz insidansının ve grade ile tümör büyüklüğünün yakın bağı vardır. Prognoz ile histolojik grade arasında sıkı bir ilişki olduğu birçok araştırmacı tarafından kanıtlanmıştır (7, 10, 25). Pool ve Thompson (21) prognoz ile grade'i karşılaştırdıklarında artan grade ile 5 yıllık yaşam süresinin ters oranla azaldığını kanıtlamışlardır.

Son yıllarda prostat kanseri patogenezinde önemli yenilikler kaydedilmiştir. Bu yeniliklere bağlı olarak, çok sayıda tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilmiş ve çeşitli karşıt görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (10, 20).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, prostat kanserinin tanımlanmasında etkin parametrelerden yararlanılarak doğruya en yakın evrelendirme yapılmış ve bu gruplara göre uygulanan tedavi yöntemleri ve bunlardan alınan sonuçlar karşılaştırmalı olarak takdij edilmiştir.

MATERYAL VE METOD

1977-1986 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na başvuran 135 olgu materyalimizi oluşturmaktadır. Bu olguların rutin muayene

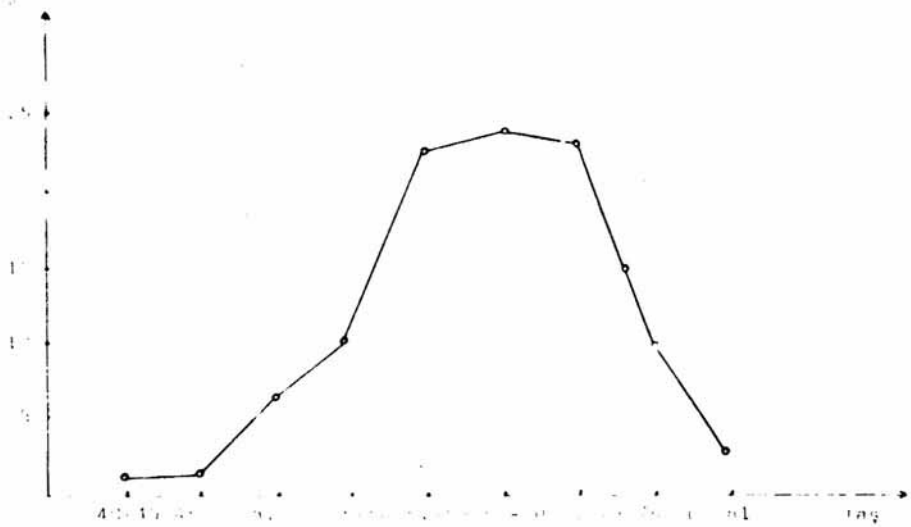
(*) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

yöntemlerine ek olarak, tümör marker'ları, radyolojik tanı yöntemleri ve histolojik değerlendirmeleri gözden geçirilerek evrelendirmeleri yapılmıştır. Evrelendirmeye göre gruplandırılan hastalarda, uygulanan tedavi yöntemleri belirlenmiş ve bunların birbirleri ile olan korelasyonu ortaya konulmuştur.

BULGULAR

135 prostat kanserli olguda yaş gruplarına göre dağılım gözönüne alındığında 61-75 yaş arasında % 65.92 (89 olgu) gibi oldukça yüksek oranda görüldüğü saptandı (Şekil 1).

Şekil I: 135 Prostat Kanserli Olgunun Yaş Gruplarına Göre Dağılım Grafiği

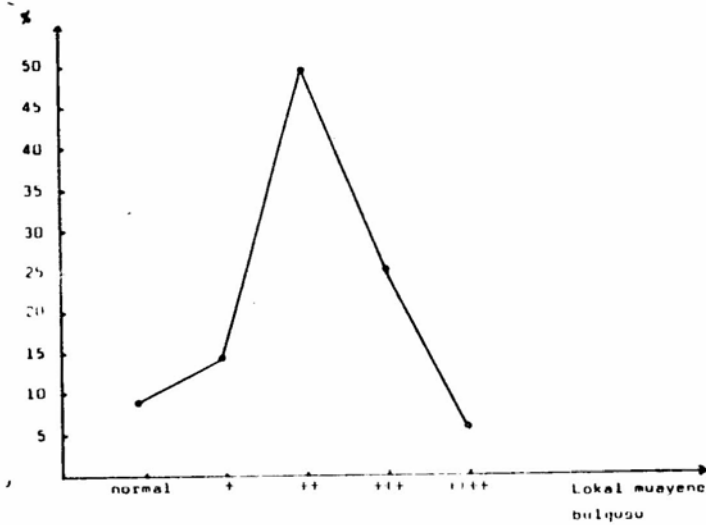


Tablo I: Hastaların Kliniğe Geliş Nedenleri

Geliş nedeni	Hasta sayısı
Pollaküri-Niktüri	5
Pollaküri-Niktüri-Dizüri	53
Hematüri-Pollaküri-Niktüri-Dizüri	28
Hematüri-Kemik ağrıları	5
Hematüri-Genel düşkünlük-İştahsızlık-Zayıflama	9
Pollaküri-Niktüri-Dizüri-Yaygın kemik ağrıları-Zayıflama	16

Pollaküri-Niktüri-İştahsızlık-Zayıflama	6
Pollaküri-Niktüri-İnkontinans	2
Başka kliniklerden malignite metastazı nedeniyle primer odak araştırılması için gönderilenler	11
Toplam-135	

Şekil II: 135 Prostat Kanserli Olguda Rektal Muayene İle Prostat Hacminin



TABLO II: Rektal Muayenede Prostat İle Çevre Dokunun Değerlendirilmesi

Rektal muayene bulgusu	Olgu sayısı	%
Mobil mukozalı, kıvamı şüpheli palpasyon bulgusu	17	12.60
Mobil mukozalı, normal kıvam, tek nodül	3	2.22
Hafif sertlikte, mobil mukozalı, nodül yok	15	11.11
Çok sert, tahta sertliğinde, fibrotik	48	35.55
Çok sert, çevreye fiksé	22	16.30
Çok sert, tek ve büyük nodül	6	4.44
Çok sert, fazla sayıda nodül	11	8.15
Normal kıvam ve hacimli prostat	13	9.63
Toplam	135	100.00

TABLO III: 135 Prostat Kanseri Olguda Tumor Markerlerinin Değerlendirimi

Marker	Ortalama D.	Min.Deg.	Max.Deg.	Olgu Sayısı	St.Hata	St.Sap.
A.P mU/ml	61.9	9.0	334.0	89	6.2	58.9
Asit.P mU/ml	15.57	3.0	130.0	86	1.95	18.09
P.A.P mU/ml	8.00	0.60	31.50	24	1.80	8.88
Sedim.mm/saat	35.33	3.0	120.0	89	3.15	29.74

A.P: Alkalin Fosfataz. Normal değer-15-69 mU/ml

Asit P.: Asit Fosfataz. Normal değer-0.5-13 mU/ml

P.A.P: Prostatik Asit Fosfataz. Normal değer-2 mU/ml

Sedim.: Sedimentasyon hızı. Normal değer-7-12 mm/saat

Tablo IV: Rektal muayene ile yetinilmeyip, perineal iğne biopsisi yapılan 66 olguda histopatolojik değerlendirme.

Histopatolojik netice	Olgu Sayısı
Adeno Ca	64
Squamo Cell Ca	1
Şeffaf hücreli Ca	1
Toplam	66

Olguların 6 tanesinde ilk biopsilerde maligniteye rastlanmamış, 3 tanesinde ikinci, 3 tanesinde de üçüncü biopsilerde malignite saptanmıştır.

TABLO V: 35 Olguda Yapılan Whole-Body Sintigrafik Analizler

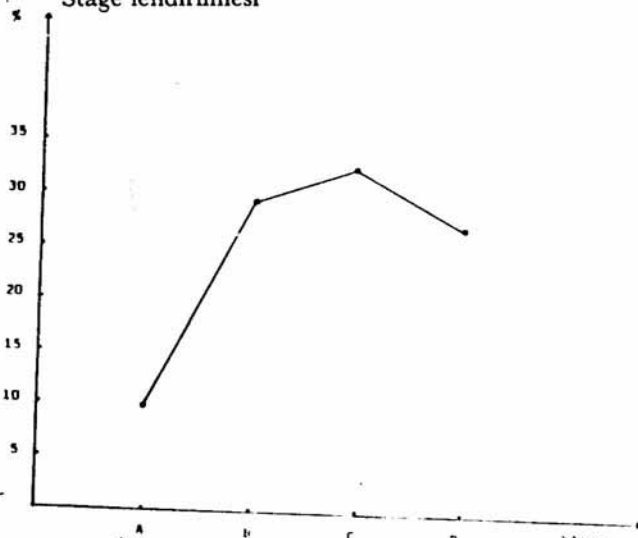
Sintigrafik bulgu	Olgu Sayısı
Sintigrafik inceleme ile pozitif bulgu saptanmayanlar	11
Yakın kemiklerde osteoblastik aktivite birikimi gösterenler	8
Yakın kemikler ve vertebralarda aktivite birikimi gösterenler	6
Çok sayıda kemikte değişik derecede aktivite birikimi gösterenler	8
Uzak kemiklerde (kafatası) osteoblastik aktivite birikimi saptananlar	2
Toplam	35

Bu olgulardan 3'ünde osteoblastik ve osteolitik aktivite birikimi birlikte gözlenmiştir.

TABLO VI: 34 olgunun diferansiyasyon derecesi bakımından histopatolojik değerlendirimi.

Diferansiye derecesi	Olgu Sayısı	%
Diferansiye	22	64.7
Az Diferansiye	10	29.4
İndiferansiye	2	5.9
Toplam	34	100.0

Şekil III: Whitmore-Jewet ve UICC Sistemine Göre 135 Prostat Kanserli Olgunun Stage'lendirilmesi



TABLO VII: 135 Prostat Kanserli Olguda Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Tedavi Yöntemi	Olgu Sayısı
CERRAHİ TEDAVİ	
Bilateral Orşiektomi	8
Bilateral Orşiektomi + TUR-P	12
MEDİKAL TEDAVİ	
DES (1mg/G)	5
DES di P	8
Buserelin	5

CERRAHİ VE MEDİKAL TEDAVİNİN KOMBİNE UYGULANIMI

T.V. Prostatektomi + Bilateral Vazektomi + DES	8
Bilateral Orşiektomi + DES	27
Bilateral Orşiektomi + DES di P	28
TUR-P + DES	10
TUR-P + DES di P	3
Bilateral Orşiektomi + TUR-P + DES	10
Bilateral Orşiektomi + TUR-P + DES di P	9
Tetkik devresinde henüz tedavi başlanmadan kaybedilen olgu	2
Toplam	135

TABLO VIII: Radyoterapi ve Kemoterapi Uygulanımı

Radyoterapi + kemoterapi uygulanımı devam eden	3
--	---

TABLO IX: İlerlemiş ve Ağrı Semptomları Fazla Olan Olgularda Ek Tedaviler

Tedavi	Olgu Sayısı
Analjezik	43
Kortizon 5 mg/G	6
Radyoterapi + Kortizon	3

TARTIŞMA

Prostat kanseri, erkek seks grubunun ileri yaş hastasıdır. Genellikle androgen dependent tip bir özellik gösterir. Histolojik ve biyolojik davranışı çok değişik olması nedeniyle farklı klinik seyir göstermesi, tanıda oldukça çeşitliliğin ve buna bağlı olarak da tedavide kompleks bir özelliğin ortaya çıkmasına neden olmuştur (1, 9, 16, 17).

Prostat kanserinin erken tanısı genellikle zordur. Zira olguların % 40-64'ü kliniğe müracaat ettiklerinde metastaza ait bulgular saptanmaktadır (25).

135 prostat kanserli olgumuzun en genci 42 yaşında olup, miksiyon semptomları ve potens düşüklüğü ile müracaat etmiştir. Buna karşın olgularımızın hemen büyük çoğunluğu birden fazla semptomla veya ürogenital sistem dışı semptomlarla müracaat etmişlerdir. 60 yaş üzerindeki erkek seks grubunda semptomatolojinin bu denli çeşitliliği, uyarıcı kabul edilmesini ve araştırmaların geniş kapsamlı olmasını vurgulamakta-

dir. Birçok araştırıcı, ürogenital sistem dışı olsa bile, bazen tek bir semptomun; erken tanıda yol gösterici olduğu kanısındadırlar (2, 8, 10, 25) (Tablo I).

Prostat kanseri teşhisinde, rektal muayenenin vazgeçilmez bir yöntem olduğu bilinmektedir. Bu yöntemle, hassas ve alışmış bir el A₂ evresindeki prostat kanserli olguyu kısmen, B evresindeki olguyu ise çoğu kez yakalaması mümkündür (şekil II - Tablo II).

Serimizde, olguların % 67.4'ünde (91 olgu), rektal muayene bulgusu prostat kanseri yönünden tanı koydurucu nitelikte idi. Bunların % 52'si (48 olgu) prostat kanseri için patogonomik kabul edilen, tahta sertliğinde ve çevre yayılımını yapmış durumda idi.

66 olguya, prostat iğne biyopsisi gereksinimi duyulmuş, hemen büyük ekseriyeti. birinci örnekte histopatolojik olarak pozitif gelmiştir. Bu da bize olgularımızın erken tanı safhasını aşıp, ileri evrede gelmiş olmalarından kaynaklanmıştır. Prostat iğne biyopsisini şüpheli olgularda birkaç kez tekrarının gerekli olduğu ve grade'lendirmenin ana ögelerinden biri olduğu ısrarla belirtilmektedir (6, 12, 13) (Tablo IV).

İleri ölkeler, özellikle ABD 45 yaş üzerindeki erkeklerin periyodik rektal muayenelerini rutin uyguladığından, daha erken tümör yakalama olanağına sahiptirler.

Tümör marker'ları prostat kanseri tanısında yardımcı yöntemdirler. Metastatik olgularda belirgin ve yüksek düzeyler saptanır (1, 3, 16). Prostatik asit fosfataz, tanı değereri yüksek bir marker'dır. Özellikle bu enzimin, yanılığı azaltmak amacıyla birkaç kez değerlendirmesi gerekmektedir. Serimizde prostatik asit fosfatazın ortalama değereri, sınır kabul edilen 2mU/ml'nin oldukça üzerindedir. Oysa alkalen fosfatazın ortalama değereri, normal üst sınırın biraz altında, asit fosfataz ortalama değereri, normal üst sınırın biraz üzerindedir. Bu da prostatik asit fosfatazın, alkalen fosfataz ve asit fosfataza göre tanısız olarak daha değerli bir marker olduğunu göstermektedir. Ayrıca bilinen gerçektir ki, bu değerlerin yüksekliği C ve D evresinde çok daha belirginleşmektedir. Bu, metastazın bulunduğunu açıklıkla vurgulayan özelliktir (1, 3, 16) (Tablo III).

Whole-body kemik sintigrafisi, oldukça pahalı, ileri bir tetkik yöntemidir. Aslında bütün olgulara uygulanması endikedir. Ancak serimizde 35 olguya uygulama olanağı bulunmuştur. Bu grupta, olguların % 68.6'sında (24 olgu) pozitif sintigrafik bulgu elde edilmiştir. % 31.4'ü (11 olgu) sintigrafik olarak olumlu bulgu vermemiştir.

24 olguda alınan pozitif değerler, büyük bir kısmında, birçok bölgede osteoblastik tipte aktivite birikimi şeklinde belirlemiştir. Sadece 3 olguda osteoblastik ve osteolitik odaklar kombine durumda idi. Bu klasik olarak tanımlanan prostat kanseri genel kemik metastazlarının karakteristik özelliklerini sergiliyordu. 2 olguda, kafatasında osteoblastik aktivite birikimi saptanmış olup, nadir olarak gözlenebilen, ekstrem bir özelliği ortaya çıkarmıştır (Tablo V).

Prostat kanserlerinin histolojik diferansiyasyon derecesi, tedavi ve prognozu etkileyen önemli bir kriterdir (17). Geneide, iyi diferansiye olmuş prostat kanserli olgular sıklıkla gözlenir. Serimizde 10 olgu az diferansiye, 2 olgu da indiferansiye olarak saptanmıştır. Az diferansiye ve indiferansiye olguların hemen tümünde yaygın metastaz

bulguları gözlenmiştir. Bu durum literatür bilgilerine eşlik eder niteliktedir.(4, 23, 25) (Tablo VI).

Prostat kanserinin çok sayıda parametreden yararlanılarak tanımlanması gerekmektedir. Amaç, tedavi şeklini iyi seçebilmek ve buna bağlı olarak yaşam süresini uzatabilmektir.

A₁ ve A₂ evresinde radikal prostatektomi halen uygulanan cerrahi yöntemler arasındadır (7, 10, 15, 18, 25). B evresinde bile radikal prostatektominin iyi sonuç verdiği bildirilmektedir (19). A evresinde olduğunu saptadığımız 13 olgu radikal prostatektomi uygun olmalarına karşın bu yöntem denenmemiştir. Kliniğimiz uygulamalarında, palyatif tedavi yöntemleri benimsemiş ve bu yöntemin değişik usullerinden olan bilateral orşiektomi sıklıkla uygulanmıştır. 94 olguya (% 69.6) testiküler androjenlerin etkinliğini ortadan kaldırmak amacıyla bilateral orşiektomi uygulanmıştır. Bu grubun % 78.7'sine bilateral orşiektomiye ek olarak, medikal endokrin manuplasyonlar uygulanmıştır (Tablo VII).

LH supresyonu olan estrogenler serimizde sıklıkla uygulanmıştır. Günlük doz 1-2 mgr. olmak üzere verilmiş, estrogenin yan etkisine ait gözlemlerin denetimi bakımından hastalar kontrole davet edilmişlerdir. Erken devrede belirgin subjektif iyileşme gözlenmiş, ancak herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır. Fakat olgularımızın hemen büyük çoğunluğu ileri evre periyodik kontrollere gelmemiştir. Bu bakımdan bilateral orşiektomi + estrogenik tedavi ile sağlanan medikasyon ve buna bağlı prognoz hakkında tam bir kaniya varılamamıştır. Prostat kanseri DES uygulamanının, tek başına veya bilateral orşiektomi ile birlikte yapılmasından sonra alınan neticelerin başarılı olduğu bildirilmektedir (8, 10).

TUR-P ile, BPH nedeniyle opere edilen hastaların % 15'inde histopatolojik olarak prostat adeno Ca saptanmıştır (15, 25). Bu tümörlere coincidental kanser (rastlantısal kanser) adı verilir (17). Serimizde 8 olguya BPH nedeniyle TU-prostatektomi + bilateral vazektomi uygulanmış olup, histopatolojik olarak occult Ca tespit edilmiştir. Bu, BPH tanısı konup, açık prostat cerrahisi ve TUR-P uygulananlar içerisinde % 2.3 oranındadır. Serideki oranı ise % 5.9'dur. Olgulara histopatolojik tanı konduktan sonra radikal prostatektomi işlemine girilmemiştir.

Miksiyon işlemini rahatlatmak amacıyla 44 olguya palyatif olarak TUR-P uygulanmıştır. Zira bu olgular C ve D evresinde ve lokal yayılımı ileri durumda bulunan grupta idiler.

Bridges ve arkadaşları (7) (1983), TUR-P uyguladıkları A₁ evresindeki hastalarda, hem rezeke ettikleri doku fragmanlarında kanserin intrakapsuler hacmini belirlemişler, hem de buna bağlı olarak bir reklasifikasyon gereği duymuşlardır.

Olgularımız çoğunlukla B, C ve D evresinde idiler. Bu grubun, özellikle D evresinde bulunanlara DES + bilateral orşiektomi + TUR-P sıklıkla uygulanmıştır.

Son yıllarda, ileri evrelerdeki prostat kanserli olgularda LH-RH analoglarının uygulanımıyla pozitif sonuçlar alındığı ve bu amaçla buserelin tedavisinin kullanım alanının genişlediği görülmektedir (26, 27).

Radyoterapi, metastazlara bağlı yaygın ağrıları olan olgular için tercih edilmiştir (Tablo VIII).

İleri evrelerde radyoterapi, interstisiyel irradyasyon şeklinde veya eksternal radyoterapi şeklinde yapılmaktadır (5, 11). Bu grup kemoterapötik ajanlarla kombine edildiğinde, prognoz yönünden daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (14, 22, 24). Ne var ki, kemoterapi ve radyoterapi kliniğimizde son yıllarda uygulanır hale gelmiştir. Bu bakımdan da özellikli bir sonuç takdim edebilme durumunda değiliz.

135 prostat kanserli olgunun analizi, bize, rektal muayenenin tanıda en üstün yöntem, prostatik asit fosfatın da en seçkin tümör marker'ı olduğunu ve histopatolojik diferansiyasyon derecesinin belirlenmesi ile whole-body kemik sintigrafisinin evrelendirmeyi en kesin şekilde sağladığını ortaya koymuştur.

Tanının yanı sıra, tedavi ve prognozun belirlenmesinde, hasta diyalogunun çok iyi kurulması gerekmektedir. Ancak, memleketimiz olanakları ve kültür düzeyi gözönüne alındığında, bu özelliğın henüz memleketimizde net olarak bulunmadığı ortaya çıkmıştır.

Literatürün incelenmesinde, bilateral orşiektominin seçkin yöntem olduğu ve DES'in medikal tedavide ana ilaç olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, ilerlemiş prostat kanserli olgularda radyoterapi + kemoterapinin veya tek başına kemoterapinin kullanılmaya başlanmasının da yararlı olacağı kanısındayız.

ÖZET

1977-1986 yıllarını kapsayan 10 yıllık süre içerisinde gözlemediğimiz 135 prostat kanserli olgunun saptanabilen özellikleri, literatür bulguları ile karşılaştırmalı olarak takdim edilmiştir.

Erken tanıyı sağlayabilecek hekim-usta diyalogunun sıklaştırılması ve takip periyodunun da merkezi olarak denetlenmesinde yarar vardır.

Prostat kanserinin evrelendirilmesinde birçok parametreden yararlanılmalı ve doğruya en yakın sonuç sağlanmalıdır. Çünkü tedavinin küratif veya palyatif olabilmesi bu özelliğe bağlıdır.

135 olguluk prostat kanserli serinin analizi bize, rektal muayene ile değerlendirmenin çok iyi yapıldığını, marker'lardan prostatik asit fosfatın her hastada rutin olarak ve birkaç kez ölçülmesini, şüpheli olgularda biyopsinin ısrarla tekrarını vurgular niteliktedir. Bu, gelişmiş radyolojik tanı yöntemleri ile kombine edildiğinde tanısal değeri çok daha arttırdığı saptanmıştır. Bu özelliğın, küratif tedavi yöntemine fırsat doğurabileceği kanıtlanmıştır.

Son yıllarda uygulanan kombine tedavi yöntemlerinin özellikle C ve D evresindeki prostat kanserlerinde uygulamaya konulmasının, yaşam süresini arttırdığı literatür gözlemlerinde saptanmıştır.

Specialities of 135 prostatic cancer, diagnosed patients since the last 10 years, were compared with the medical literature.

In order to provide an early diagnose, physician-patient dialoge and follow-up period must be improved.

For the staging of the prostatic cancer multiple parameters must be taken into account and the most correct result must be obtained, because the curative or paliative differentiation for the treatment could just be made in this way.

135 cased study group, proved the rectal palpations importance while showing the value of multiple prostatic acid phosphatase calibrations with suspected cases prostates percutaneous biopsy is also been proved to be important, when all of these are to be combined with modern radiological diagnostic procedures, the true diagnosis rate fastly rises. This situation puts out an opportunity for curative treatments.

Besides, the combined treatments for the stage C-D prostatic cancer patients, allowed them to live longer.

Combined studies with the oncology department showed that, more better prognosis could be accomplished.

KAYNAKLAR

1. Allhoff, F.P., Proppe, K.H., Chapman, C.M., Lin, C.W., Prout, G.P., Jr.: Evaluation of prostate specific acid phosphatase and prostate specific antigen in identification of prostatic cancer. *J. Urol.*, 129: 315, 1983.
2. Barnes, R., Hirst, A., Rosenquist, R.: Early charcinoma of the prostate: Comparison of stages A and B. *J. Urol.*, 115: 404, 1976.
3. Belville, W.P., Mahan, D.E., Sepulveda, B.A., Bruce, A.H., Miller, C.F.: Bone marrow acid phosphatase by radioimmunoassay: 3 years of experience. *J. Urol.* 125: 809, 1981.
4. Benson, K.H., Watson, R.A., Spring, D.B., Agee, R.H.: The value of computerized tomography in evaluation of pelvic lymph nodes. *J. Urol.*, 126: 63, 1981.
5. Benson, R.C., Jr., Hasan, S.H., Jones, A.G., Schlise, S.: External beam radiotherapy for palliation of pain from metastatic carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 127: 69, 1982.
6. Brendler, H.: Lymphography and percutaneous lymph node biopsy in clinically localized carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 127: 695, 1982.
7. Bridges, C.H., Belville, W.D., Insalaco, S.J., Buck, A.S.: Stage A prostatic carcinoma and repeat transurethral resection: A reappraisal 5 years later. *J. Urol.*, 129: 307, 1983.
8. Buller, H.R., Boon, T.A., Benny, C.P., Dabhoiwala, M.F., Ten cate, J.W.: Estrogen induced deficiency and decrease in antithrombin III activity in patients with prostatic cancer. *J. Urol.*, 128: 72, 1982.
9. Byar, D.P.: Survival of patients with incidentally found microscopic cancer of the prostate: Results of a clinical trial of conservative treatment. *J. Urol.*, 103: 908, 1972.
10. Campbell's Urology. Fifth Edition. Volume II. Chapter 32, p. 1463-1520. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
11. Carson, C.C., III, Zincke, H., Uts, D.C., Cupps, R.F., Barrow, G.M.: Radical prostatectomy after radiotherapy for prostatic cancer. *J. Urol.*, 124: 237, 1980.

12. **Catalona, W.C.:** Yield from routine prostatic needle biopsy in patients more than 50 years old referred for urologic evaluation: A preliminary report. *J. Urol.*, 124: 844, 1980.
13. **Catalona, W.C., Stein, A.J., Fair, W.R.:** Grading errors in prostatic needle biopsies: Relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J. Urol.*, 127: 919, 1982 b.
14. **Gibbons, R.P., and Investigators, National Prostatic Cancer Project Cooperative Clinical Trials:** Cooperative trial of single and combined agent protocols. *Urology*, 17 (Suppl.): 48, 1981.
15. **Gleason, J.F.:** *Urologic Surgery*. Second Edition. Chapter 40, p. 546-587. Harper and Row Publishers. New-York, London, 1975.
16. **Hafez, E.S.E and R. Spring Mills:** *Prostatic Carcinoma Biology and Diagnosis*. Volume 6, p. 124-138. M.M. Pub. Boston-London, 1981.
17. **Haskell, C.M.:** *Cancer Treatment*. Second Edition, Chapter 23, p. 352-364, W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1985.
18. **Korkut, G., Karabay, K.:** Üroloji, p. 557-566. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1985.
19. **Middleton, R.G., Smith, J.A., Jr.:** Radical prostatectomy for stage B₂ prostatic cancer. *J. Urol.*, 127: 702, 1982.
20. **Paulson, D.F., and the Uro-oncology research group:** The impact of current staging procedures in assessing disease extent of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.*, 121: 300, 1979.
21. **Pood, T.L., Thompson, G.J.:** Conservative treatment of carcinoma of the prostate. *JAMA*, 160: 833, 1956.
22. **Robinson, M.R.G., Chandrysekran, S., Newling, D.W.W., Richards, B., Smith, P.H.:** Low-dose doxorubicin in the management of advanced carcinoma of the prostate. *Brit. J. Urol.*, 55: 747, 1983.
23. **Sawczuk, I.S., De Vere White, R., Gold, R.P., Olsson, C.A.:** Sensitivity of computed tomography in evaluation of pelvic lymph node metastases from carcinoma of bladder and prostate. *Urology*, 21: 81, 1983.
24. **Smalley, R.V., Bartolucci, A.A., Hemstreet, G., Hester, M.:** A Phase II evaluation of a 3-Drug combination of cyclophosphamide, doxorubicin and 5-fluorouracil and of 5-fluorouracil in patients with advanced bladder carcinoma or stage D prostatic carcinoma. *J. Urol.*, 125: 191, 1981.
25. **Smith, D.R.:** *General Urology*, 11th. edition chapter 18, p. 341-353. L.M. Pub. Altos, California, 1984.
26. **Waxman, J.H., Wass, J.A.H., Hendry, W.F., Whitfield, H.M., Bary, P., Besser, G.M., Halpas, J.S., Oliver, R.T.D.:** Treatment of advanced prostatic cancer with serelin, an analogue of gonadotropin releasing hormone. *Brit. J. Urol.*, 55: 7, 1983.
27. **Williams, G., Allen, J.M., Oshoa, J.P., Washiter, K., Doble, A., Bloow, S.R.:** Prostatic cancer: Treatment with lone-actin LH-RH analogue.