

PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA ORIEKTOMİ ÖNCESİ VE SONRASI SERUM HORMON DÜZEYLERİ (ÖN RAPOR)

L. Sezai Yaman*

Sadettin Küpeli*

Hamit Şahin**

İleri yaş hastalığı olan prostat kanserinin bir çok araştırmacı tarafından etyolojik nedeni değişik şekillerde tarif edilmektedir (1,6, 7,8,9,15,18,19). Bu kanserin gelişme ve ilerlemesinde hormonlar etkilidirler. Ancak etki mekanizması ve tam sorumlu endokrin bir faktör tarif edilememiştir. Rotkin (18) hormonal faktörlerin puberte gibi erken devrede etki yaptığını ve kontrol gruplarına oranla prostat kanserli hastalarda pubertenin geç başladığına dikkati çekmiştir. Bir başka yazar (Smith 1984) prostat kanserli hastaların seksüel yönden daha aktif rastgele cinsel akt işlevinde bulunan ve daha fertil özellik gösteren kişiler olduğunu savunmuştur (18).

Franks 40 yaşından sonra prostatı iç ve dış olmak üzere iki asiner gruba ayırmakta, hiperplazinin estrogene duyarlılık nedeniyle iç bölgeden, kanserin ise androgene duyarlılık nedeniyle dış bölgeden geliştiğini kabul etmektedir (10). Aktif üriner androgenler 40 yaşından sonra azalmaya başlar, prostat glandı yavaş yavaş atrofiye olur. Atrofi özellikle posteriyor lobda çok belirgindir. Bu lob maskülen bir doku olup androgenlere çok hassastır (6). Kanser hücreleri atrofik hücrelerden derive olduğu bilindiğine göre posteriyor lobdan prostat kanserinin gelişimi bu yönden akla yakın gelmektedir (6,12). Bunun yanı sıra kanser dokusunun heterojenitesi stromal ve epitelial elemanların değişikliği androgen metabolizmasına ait verilerin yorumunu çok karıştırmaktadır. Kliman ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada H-Testosteron düzeyi ve bunun 5-Dihidrotestosteron'a dönüşmesi primer odak ile metastazlı alanlarda farklılık gösterdiğini metastazlarda pirimer dokuya oranla H-Dihidrotestosteronun % 76

* A.Ü. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** A.Ü. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

oranında düşüklük gösterdiğini saptamışlardır (11). Bu da prostat kanserinde yayılımdaki çelişkiyi gösteren başka bir örnektir.

Prostat kanserinin androjenik aktivitenin düştüğü 50 yaşın üzerinde görülmesi ileri yaşlarda görülme oranının artış göstermesi orkiektomi ve estrogen tedavisinden yararlanılması androjene bağımlılık ve hormonal mekanizmanın nasıl geliştiğini büyük bir soru olarak karşımıza çıkarmaktadır (3,5,6,14). Bu konuda ülkemizde bir çalışma olmamakla beraber dışarda yapılan bir çok araştırma bu konuya henüz yeterli bir açıklık getirmemiştir (1,2,6,8,16,17,20,21).

Bizler bir ön rapor olarak sunacağımız bu çalışmamızda ülkemizde ilk defa hormonal faktörler konusunda bir klinik araştırma yaptık ve bunun bulgu ve tartışmasını taktim ediyoruz.

MATERYAL VE YÖNTEM

1985-86 yılı içinde Ankara Tıp Fakültesine müracaat eden 12 prostat kanserli olgu üzerinde çalışılmıştır, bu vakaların :

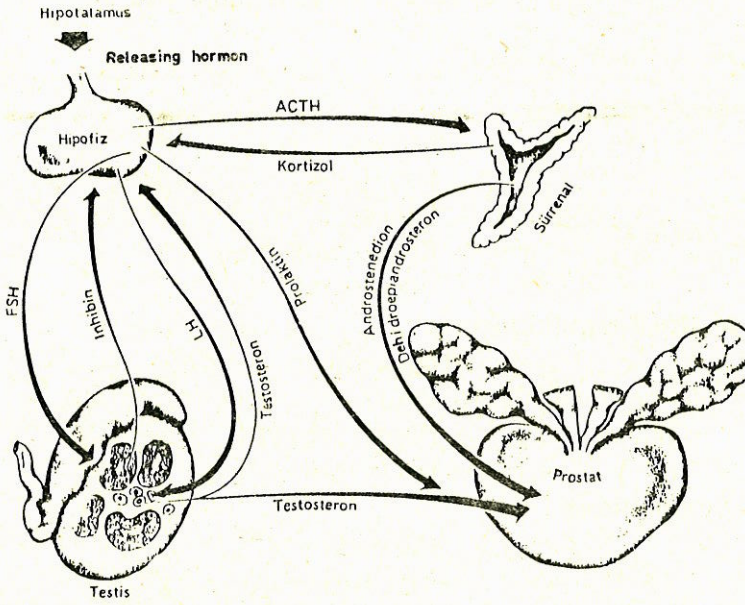
- Yaş durumu,
- Kliniğe baş vurma nedeni,
- Tümör markırlarından : Asit ve Alkalen Fosfataz, PAP, (Prostatik asit fosfataz) LDH düzeyleri,
- Prostat iğne biyopsisinin Anatomo-Patolojik değerlendirmisi,
- Klinik ve Radyolojik değerlendirmisi,
- Orkiektomi sonucu testislerin Histo-Patolojik değerlendirmisi,
- Orkiektomi  ncesi ve sonrası serum testosteron ve estradiol düzeyleri,
- Tur materyalinin Anatomo-Patolojik değerlendirmisi yapılmıştır.

BULGULAR

En geç hasta 55 en yaşlı hasta 82 yaşında olup daha çok 60 - 70 yaş grubunda idiler (% 60,6) (Tablo 1).

Olguların hemen çoğunluğu kliniğe birden fazla Őikayetle müracaat etmişlerdir. Bunların içinde miksiyon bozuklukları ve genel semptomlar ön planda idi (Tablo 2).

Tümör markırlarından Asit Fosfataz, Alkalen Fosfataz, PAP ve LDH düzeyleri önemli bir tanı değeri göstermemiştir (Tablo 3). Bulunan değerler ortalama, standart hata ile birlikte Asit Fosfataz 10.83 ± 1.31 Alkalen Fosfataz 87.00 ± 10.76 , PAP 3.04 ± 0.91 , LDH 157.83 ± 9.24 bulunmuştur.



ŞEKİL.1 Çok yönlü endokrin kontrol altındaki testisten salgılanan androjen'in prostata etki mekanizması.

Tablo I : 12 Olgunun Yaş Durumu.

YAŞ	OLGU SAYISI
50 - 55	1
56 - 61	2
61 - 65	2
66 - 70	2
71 - 75	2
76 - 80	2
80 - 85	1
TOPLAM	12

12 olgunun 2 sinde mükerrer olmak üzere perineal prostat iğne biyopsisi yapıldı ve bunların Histo-Patolojik değerlendirmeleri gözleildi (Tablo 4).

12 olgunun Radyolojik incelemeleri yapılarak sonuçlar bir tablo halinde gösterildi (Tablo 5).

Tablo 2 : 12 Olgunun Kliniğe BaŐ Vurma Nedeni.

Kliniğe BaŐ Vurma Nedeni :	Olgu Sayısı
Miksiyon Bozuklukları :	
— Dizüri	9
— Pollaki�ri	11
— Nikt�ri	8
— Eforlu Miksiyon	8
— İnkontinans	4
İdrar Terkip Bozuklukları :	
—Hematüri	3
— Py�ri	10
— Hematüri-Py�ri	1
— Uretroraji	1
Genel Semptomlar :	
— Halsizlik	6
— Kilo Kaybı	6
— Genel DüŐkünlük	10
— AĞrı	10
Potens Bozukluğu Kliniğe Metastaz Saptadıktan Sonra Gönderilenler	
— Akciğer (Göğüs hast.)	1
— Karaciğer	—
— Kemik (Fizik tedavi)	2

Hastaların orkiektomi öncesi ve orkiektomi sonrası serum testosteron ve estradiol düzeyleri  l ld . Bu ölümlerin pre-op ve post-op değerleri karŐılaŐtırıldı (Tablo 7). Bulunan değerler ortalama, standart hata ile birlikte, Testosteron (ng/ml) Kontrol : 4.72 ± 0.71 , operasyondan sonra : 2.91 ± 0.59 bulundu. Estradiol (pg/ml) Kontrol : 15.17 ± 1.38 , operasyondan sonra : 10.25 ± 0.77 bulundu.

Miksiyon iŐlevini rahatlatmak amacıyla ve palyatif tedavi yöntemi olarak bütün vakalara TUR-P rezeksiyonu uygulandı. Rezeke edilen dokuların Histo-Patolojik değerlendirimleri yapıldı (Tablo 8).

12 olguya bilateral orkiektomi uygulandı ve çıkarılan testislerin Histo-Patolojik incelemesi yapıldı (Tablo 6).

Tablo 3 : 12 Olgunun Serum Enzim Düzeyleri.

Olgu	Asit Fosfataz	Alkalem Fosfataz	PAP	LDH
BG	6	80	1	110
KE	9	101	1	177
HO	10	94	2	175
MT	22.4	98	11.5	190
ME	17	190	7	190
MY	6.5	50	3	132
HY	9	66	1	125
AAA	10	70	3	190
İY	11	61	2	180
GY	9	53	1	179
SE	10	103	2	116
ŞŞ	10	78	2	130
Ortalama	10.83	87.00	3.04	157.83
STD. Hata	±1.31	±10.76	±0.91	±9.24
N	12	12	12	12

Tablo 4 : 12 Olguda Prostat İğne Biyopsisinin Anatomo-Patolojik Değerlendirmisi.

OLGU	PATOLOJİK DEĞERLENDİRİM
BG-138253	Diferansiye Prostat ADENO CA
KE-126137	Kas dokusu içinde yer yer pirizmatik epitel döşeli prostat glandı.
HO-147577	Gland yapıları ile yer yer büyük nukleuslu hiperkromazi gösteren intizamsız yapı.
MT-97365	Orta derecede diferansiye adenokarsinom.
ME-74350	Orta derecede diferansiyasyon gösteren adeno CA
MY-137511	Orta derecede diferansiyasyon gösteren adeno CA
HY-135625	Karsinomatöz gelişmeyi düşündürecek her hangi bir patolojiye rastlanmadı.
AAA-134297	Prostat Adeno CA
İY-77077	1. Biyopsi örneği : Maligniteye ait bir gelişme izlenmemiştir. 2. Biyopsi örneği : Diferansiye prostat Adeno CA
GY-146497	Fokal Adeno CA içeren prostat biyopsisi.
SE-131984	Diferansiye prostat Adeno CA
ŞŞ-46971	Diferansiye prostat Adeno CA

Tablo 5 : 12 Olgunun Radyolojik Değerlendirmisi.

Olgu	Direkt Grafi	İVP	Sistografi	Akciğer Grafisi
BG	Patoloji yok	Minimal bilateral üreterektazi	Belirgin dolma defekti	Patoloji yok
KE	Patoloji yok	Bil. orta derecede hidronefroz	Yaygın geniş dolma defekti.	Metastatik bulgu yok
HO	5. L. Vertebra ve sakrumda osteosklerotik gözlem.	Normal bulgular	Belirgin dolma defekti.	Metastatik bulgu yok
MT	Patolojik bulgu yok.	Normal bulgular	Belirgin dolma defekti.	Metastatik bulgu yok
ME	Belirgin spondilit rizomelik bulgular	Orta derecede bil. hidronefroz	Belirgin dolma defekti	Metastatik bulgu yok
MY	L. 5. Lomber vertebralarda osteoblastik gözlem.	Böbreklerin vizüalizasyonu tam değil.	Orta derecede dolma defekti	Metastatik bulgu yok
HY	Yaygın osteoporotik görünüm.	Normal bulgular	Hafif derecede dolma defekti.	Metastatik bulgu yok
AAA	Yaygın osteoporotik görünüm.	Normal bulgular	Çok belirgin dolma defekti.	Metastatik bulgu yok
İY	Patolojik bulgu yok.	Sol ureter alt ucunda orta derecede ektazik görünüm.	Belirgin dolma defekti.	Metastatik bulgu yok
GY	Patolojik bulgu yok.	Normal bulgular	Büyük dolma defekti.	Metastatik bulgu yok
SE	Dejeneratif değişiklikler.	Bilateral hidronefroz	Büyük dolma defekti.	Akciğer sağ lobunda şüpheli metastatik görünüm.
ŞŞ	Patolojik bulgu yok.	Normal bulgular	Orta derecede dolma defekti.	Metastatik bulgu yok

Tablo 6 : 12 Olguda Orkiektomi Sonucu Testisin Histolojik Değerlendirmisi.

Histolojik Değerlendirim	olgu
Leydig Hücrelerinde Hiperplazi ve Hipoaktivite Gösteren Germinal Yapı.	6
Leydig Hücrelerinde Sayısal ve Morfolojik Değişiklik Yok Hipoaktivite Gösteren Germinal Yapı.	3
Leydig Hücrelerinde Sayısal Azlık Hafif Hipoaktivite Gösteren Germinal Yapı.	1
Leydig Hücreleri ve Germinal Yapıda Değişiklik İzlenmeyen.	2
Bu İncelemede Sertoli Hücrelerinde Her Hangi Bir Değişiklik İzlenmemiştir.	

Tablo 7 : 12 Olgunun Orkiektomi Öncesi ve Sonrası Serum Testosteron, Estradiol Düzeyleri Ortalama, Standart Sapmaları.

TESTOSTERON (NG/ML)		ESTRADIÖL (PG/ML)	
Kontrol	Operasyondan Sonra	Kontrol	Operasyondan Sonra
4.72 ± 0.71	2.91 ± 0.59	15.17 ± 1.38	10.25 ± 0.77
(12)	(12)	(12)	(12)
P < 0.01		P < 0.001	

Eşler Arası Farkların —————> Paired "t,, Test ile Değerlendirilmiştir.
Önem Kontrolü

Tablo 8 : 12 Olguda Prostat Tur Meteryallerinin Anato-mo-Patoljik Değerlendirmisi.

OLGU	PATOLOJİK DEĞERLENDİRİM
BG	PROSTAT ADENO-CA (İri hiperkromatik nukleuslu atipik tümör hücreleri görülmüştür.)
KE	PROSTAT ADENO-CA (Rezidüel hiperplazik iltihabi olanlar.)
HO	PROSTAT ADENO-CA (Yer yer nukleus büyüklüğü hiperkromazi gösteren intizamsız gland kesitleri).
MT	ORTA DERECE DİFERANSİYE ADENOKARSİNOM
ME	PROSTAT ADENO-CA
MY	PROSTAT ADENO-CA
HY	BENİNG PROSTAT HİPERPLAZİSİ (Karsinomatoz gelişmeyi düşündürecek herhangi bir yapıya rastlanılmamıştır.)
AAA	ATİPİK HÜCRELERİN OLUŞTURDUĞU TÜMÖRAL YAPI ADENO-CA
İY	PROSTAT ADENO-CA
GY	PROSTAT ADENO-CA
SE	PROSTAT ADENO-CA
SS	PROSTAT ADENO-CA

TARTIŞMA

Bilindiği gibi prostat kanseri 50 yaşın altında % 14, 80 yaşın üstünde % 80 oranında görülmektedir. Ülkemizde rutin prostat kontrolleri yapma imkanı olmayışı hastaların ancak şikayetlerine bağlı olarak değerlendirme yapılmış olması genel popülasyondaki durum hakkında kesin bir istatistiksel sonuç bildirmemizi engellemektedir.

Ancak 12 olguluk serimizde yaş ortalaması 60 - 70 yaş grubunda idi (60. 6).

Müracaat eden en genç hasta 55 yaşında en yaşlı hasta 82 yaşında idi hastaların büyük çoğunluğu stage : C ve D grubunda idi ancak bir olgu stage : B de idi yabancı araştırıcıların erken devrede yakaladıkları stage : A bizim olgularımız arasında yoktu. Tümörün stage : A ve B safhalarındaki cerrahi tedavinin küratif olma özelliğinden yararlanma bu nedenle kaybolmuştu (4,17).

Okk lt vakalar çoğunlukla gözden kaşmakta ve bizde olduğu gibi hipertrofi olarak değerlendirilip kontrol altına alınabilmektedir, ancak serimizde böyle bir vakamız olmamıştır.

Hatalar periodik rutin kontrollerden geçerek gelmediğinden ilerlemiş prostat kanserine ait semptomlarla müracaat etmişlerdir. Miksiyon bozuklukları başta olmak üzere genel semptomlar ve idrar terkip bozuklukları ana müracaat nedenleri idi (Tablo 2).

Tümör markırlarından Asit Fosfataz, Alkalen Fosfataz, PAP, LDH düzeyleri 2 olgu haricinde önemli bir tanı değeri göstermemiştir (Tablo 3). Bilindiği gibi bu enzimler nonspesifik özelliğe sahip olup diğer yöntemleri destekler niteliktedir (8,13,18).

İki olgu hariç diğerlerinde ilk biyopsilerde biyopsi materyallerinde prostat kanseri saptanmıştır (Tablo 4). Bir olguda birinci biyopsi  rneği BPH olarak gelmiştir. İkinci kez yenilenmesinde kanser tespit edilmiştir. Bir olguda ise biyopsi  rnekleri BPH gelmesine karşın TUR materyeli adeno CA olarak gelmiştir. Prostat iğne biyopsisinin tanı değeri çok yüksek olduğu bilinmektedir. Ancak klinik olarak prostat Ca  n tanısı konularda biyopsi yenilenmeli ve ısrar edilmelidir (2,21).

TUR materyellerinin değerlendirmisi (Tablo 8) de g r ld ği gibi patolojik olarak değişik diferansiyasyon derecesi göstermiştir. Prostat kanserleri çok iyi diferansiye, iyi diferansiye, ılımlı diferansiye, az diferansiye ve çok az diferansiye olarak 5 grade üzerinden değerlendirilmektedir (8,18). Bizim bu seride diferansiyasyon derecesi net olarak belirtilememiştir.

Bilateral orkiektomi yapıldıktan sonra gönderilen testislerin özellikle leydig hücreleri yönünden değerlendirmisi istenmiştir (Tablo 6) 6 olguda (% 50) leydig hücrelerinde hiperplazi 3' nde ise sayısal ve morfolojik bir farklılaşım gözlenmemiştir. Yaşlılıkta leydig hücre sayı ve hacminde bir azalma olmadığı aksine sayılarının arttığı bildiril-

mektedir. Fareler üzerinde yapılan eksperimental çalışmalarla bu teyid edilmiştir (5,8,18). Sertoli hücrelerine ait bir değerlendirim yapılamamıştır. Sommers ve bir çok araştırmacı prostat Ca lı olgularda testislerin atrofik görüntüde olduğunu bildirmişlerse de ancak, bizim olguların büyük çoğunluğunda (% 55) hipoaktivite gösteren germinal yapı gözlenmiştir. Rutin tetkiklerden olan radyolojik incelemelerde 2 olguda lomber vertebralarda şüpheli metastatik gözlem, 1 olguda ise akciğer metastazı tespit edilmiştir. 2 olgumuzdaki tüm vücut kemik sintigrafisinde değişik lokalizasyonlarda kemik metastazları bulunmuştur.

Hastaların pre-op ve post-op dönemde plazma testosteron ve plazma estradiol düzeyleri (Tablo 7) farklılıkları göstermiştir. 3 olguda normal seviyenin altında saptanmıştır. Diğer 9 olguda ise normal sınırlarda bulunmuştur. Orkiektomi sonrası birinci hafta içinde alınan kan örneklerinde bütün olgularda belirgin bir plazma testosteron seviyesi düşüklüğü saptanmıştır. Bu da androjen dependant prostat kanserli olgularda orkiektominin yararlılığını ortaya koymaktadır.

Doku testosteronu ve 5-alfa-redüktaz (3 keto steroid 5-alfa oksiredüktaz) seviyeleri prostat kanserli ve hipertrofil hastalarda ölçülmüş, prostat kanserli hastalarda benign prostat hipertrofil hastalara nazaran belirgin ölçüde azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular anti-androjen tedavinin yararını doğrular niteliktedir (8,9,14,18, 20).

5-alfa dihidro testosteron BPH'li dokularda kümelenmekte ve bu hastalıkla ilişkili olarak doku gelişimi belirginleşmektedir. 5-alfa Dihidro testosteronun BPH'da akümüle olması bunun sonucu metabolitlerde düşme olacaktır (8). 5-alfa Dihidro testosteron ve testosteron, prostat Ca'lı vakalarda normal yapılaraya göre yüksek seviyede bulunmuştur (6,7,8). Bütün hastaların pre-op devrede serum estradiol seviyeleri normal değerlerde bulunmuştur. Kastrasyondan sonra ise 1 olguda seviyede bir değişiklik olmamasına rağmen tümünde düşme izlenmiştir. Estrojenin nükleer androjen reseptörlerini artırdığı ileri sürülmektedir (8). Andrestenediol, estrojenin prostatta meydana getirdiği bazı olayları bloke eder. Bu durumda ise negatif bir feed-back mekanizması gelişebilir ve estrojene cevap olarak androjen düzeyleri artar (8). Bir neşriyatta ise testosteronun fizyolojik konsantrasyonlarında stromada androjen etkili inhibisyon estradiol konsantrasyonunda bir değişiklik nedeni olmaz denilmektedir (8,18).

YaŐlılıkta androjen estrogen dengesi bozulmaktadır. Serum testosteron düzeyinde kısmi bir azalma estradiol düzeyinde ise bir artma olduğu bildirilmektedir (8,18).

Bizim olgularımızda bu durum gözlenmemiŐtir.

ÖZET

12 prostat kanserli hasta bütün yönleri ile değerlendirildi. 2 hasta dıŐında TUR materyeli ile prostat iğne biyopsisinin Histo-Patolojik bulguları birbirini doğrular durumda idi. Bir olguda biyopsi materyali BPH geldiği halde TUR materyali adeno Ca olarak saptandı. Bir diğerinde de iğne biyopsisi adeno Ca olarak geldiği halde TUR materyali BPH idi. Enzim düzeylerinin tek baŐına bir tanı değerine sahip olmadığı gözlendi. Testis dokusunun Histo-Patolojik incelemeleri literatür bulgularına benzerlik gösteriyordu.

Pre-op ve Post-op devrede yapılan plazma testosteron ve estradiol düzeyleri anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edildi. Memleketimizde ilk kez yapılan bu inceleme ile prostat kanserli olgularda orkiektominin tedavide ve prognozda klasik bilgileri doğrular nitelikte etkili olabileceği kanısına varıldı.

SUMMARY

Serum Hormone Levels Before And After Orchiectomy in Prostatic Cancers

12 Cases suffered from prostat cancer were fully assessed. Except of 2 cases histopathologic examination of TUR and prostatic needle biopsy materials confirmed to each other. The biopsy material in one case was observed as BPH, inspite of the histopathologic examination of TUR material was adeno- Ca in this case. On the other hand, in another case the needle biopsy was adeno-Ca, although TUR material histologically came as BPH. It was found that enzyme levels had no diagnostic value. The histopathologic features of testis biopsy materials were similar to those recorded in the literature.

It was also found that plasma testosterone and estradiol levels in the pre-op and post-op stage were statistically different. As a first investigation in our country, the results of the present study are in agreement with the classically well established observations concerning the validity of orchiectomy in prostatic cancer treatment and prognosis.

LİTERATÜR

1. Altwein, J.E., Orestano, F. and Hohenfellner, R : Testosterone turnover in cancer of the prostate. Suppression by gestagens in vitro. Invest. Urol., 12 : 157, 1974.
2. Brawn, P.N. et al : Histologic grading study of prostatic adenocarcinoma : The development of a new system and comparison with other methods. A preliminary study cancer. 1982, 49 : 525.
3. Brendler C.B. and ark. : An uptake on the use of multiple variables to predict response to endocrine therapy in carcinoma of the prostate. Baltimore. J. Urol. Vol : 133 : 4 : 368 A. 1985.
4. Bridges, C.H. et al : Stage A prostatic carcinoma and repeat trasurethral resection : A reappraisal 5 years later, J. Urol 1983; 129 : 307.
5. Clark, P. Houghton L : Subcapsular orchidectomy for carcinoma of the prostate, Br. J. Urol 1977; 49 : 419.
6. Feinstein, C. and ark. : What is the best method to detect prostat cancer? Chicaco, ILL. J. Urol Vol. : 133 : 4 : 373 A. 1985.
7. Flocks. R.H., Harness, W.N., Tudor, J.M. : J, Urol., 66 : 393, 1951.
8. Hafez, E.S.E. and spring - Mills, E. : Prostatic carcinoma Biology and Diagnosis. Clinics in andrology. Volum 6. M.N. Pub., Boston, London, 1981.
9. Huggins, C. and Hodges, C.V. : Studies on prostatic cancer, effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. Cancer Res., 1 : 393, 1941.
10. Kendi, S. : Prostat ve hastalıkları H.Ü. Yayınları, 1980.
11. Kliman, B., Prout, G.R., MacLaughlin, R.A., Daly, J.J. and Griffin, P.P. : Altered Androgen metabolism. In metastatic prostate cancer. J. Urol, 119 : 623, 1978.
12. Korkut, G., Karabay, K. : Üroloji İ.Ü. Cer. Tıp F. Yayınları, 1985.
13. Pontes E.J., Choe B.K., Rose N.R., Pierce J.M Jr : Bonemarrow acid phosphatase in stadging of prostatic cancer : How reliable is it? J. Urol 119 : 727-776, 1 78.
14. Prout, G.R., J.R. Kliman, B. Daly, J.J. MacLaughlin R.A., Griffin P.O., Young H.H. 11 : Endocrine changes after diethylstilbestrol therapy. Effectson prostatic neoplasm and pituitary-gonadal axis. Urology 7 : 148 (1 76).
15. Prout, G.R., Jr., Irwin, R.J., Jr., Kliman, B., Daly, J.J., MacLaughlin, A.A. and Griffin, P.P. : Prostatic cancer and SCH-135221 : 11. Histological alterations and the pituitary gonadal axis. J. Urol.. 113 : 834, 1975.

16. Prout, G.R., Jr., Kliman, B., Daly, J.J., MacLaughlin, R.A. and Griffin, P.P. : Invitro uptake of H-Testosterone and its conversion to dihydrotestosterone by prostatic carcinoma and other tissues. *J. Urol.*, 116 : 603, 1976.
17. Sheldon, C.A. etal : Incidental carcinoma of the prostate : A review of the literature and critical appriasal of classification. *J. Urol* 1980; 124 : 626.
18. Smith, D.R. : *General Urology* L.M. Pub. Los Altos, California. 1984.
19. Walvoord Dy., Resnick M.I, Grayback JT : Effect of testosterone, dehdrotosterone, estradiol and prolactin on the weight and citric acid content of the lateral lobe of the rat prostate, *invest Urol* 14 : 60, 1976.
20. William J. catalona and William W. scott., carcinoma of the prostate : A Review. *The Journal of Urology*. Vol 119, 1-6, 1978.
21. Wojewski, A. : The evaluation of methods Applied in diagnosis of prostatic cancer. *Urologia Inter.* 14 : 141-160, 1962.