

Sıcak basması (hot flush) nedir ve nasıl baş edilir?

Dr. İbrahim Çevik¹, Dr. Özdal Dillioğlu²

¹Üroloji Tanı Merkezi, İstanbul

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmit

ABSTRACT

Hot flash, peripheral vasodilatation and severe sweating has been reported in approximately two thirds of the patients who receive androgen deprivation treatment (ADT) for prostate cancer. Besides, this has been reported to be the most important adverse event leading to impairment of quality of life in 30 to 40% of the patients. Although the exact pathophysiology of hot flash has not been determined yet, it is thought to be the result of catecholamine release from the hypothalamus. Temperature differences in the body are coordinated in the thermoregulation center in the anterior hypothalamus, and body temperature conservation or waste is accomplished by dermal vasoconstriction or vasodilatation. Various neurotransmitters are released when the balance of this thermoregulation center is modified by hormonal changes. Stimuli like sudden changes in the temperature of the environment, hormones and neurotransmitters, hot drinks, and changing body position increase catecholamine release and thereby trigger hot flashes. Chronic low testosterone levels decrease secretion of opioid peptides from the hypothalamus, which in turn result in increased intrahypothalamic catecholamines. Although variety of neurotransmitters play role in hot flashes, the primary neurotransmitter known to result in temperature loss by modifying the balance of thermoregulation center is norepinephrine. Serotonine is another important neurotransmitter that plays role in hot flash. Central active clonidine, megestrol acetate, gabapentine, selective serotonine reuptake inhibitors (venflaksasin), cyproterone acetate, diethylstilbesterol (DES) or acupuncture can be utilized in the treatment of hot flashes. The pathophysiology and current treatment alternatives for hot flash has been reviewed in this paper.

ÖZET

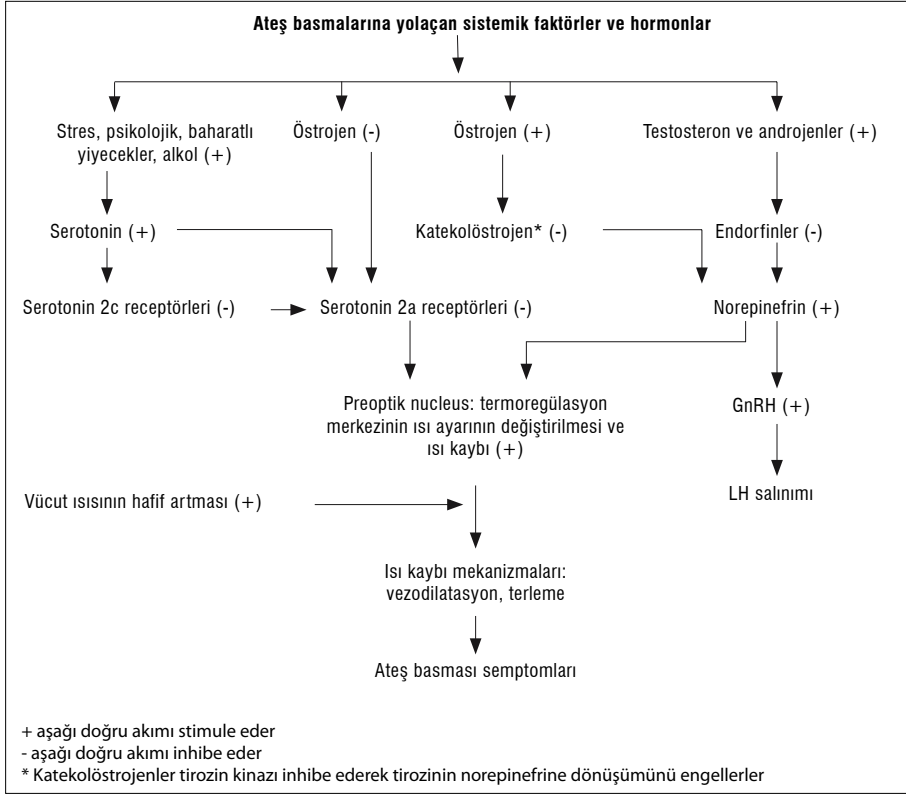
Prostat kanseri nedeni ile androjen baskılama tedavisi (ABT) uygulanan hastaların yaklaşık üçte ikisinde sıcak basması, periferik vazodilatasyon, belirgin terleme görüldüğü bildirilmiştir. Bu durumun da hastaların yaklaşık %30-40'ında hayat kalitesini bozan en önemli yan etki olduğu tespit edilmiştir. Sıcak basmalarının nedeni tam olarak bilinmemekte ancak hipotalamustan spontan katekolaminlerin salınımı ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Vücuttaki ısı değişiklikleri anterior hipotalamustaki termoregülasyon merkezinde değerlendirilir ve ısı kaybı ya da korunması amacı ile ciltte vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyona neden olur. İşte bu termoregülasyon merkezinin ayarının hormonal değişiklikler etkisi ile değişmesi beyindeki çeşitli nörotransmitterlerin salınımına yol açmaktadır. Hastaların çevre ısısındaki ani değişiklikler, hormonlarda veya nörotransmitterlerdeki ani değişiklikler, sıcak içecekler, vücut pozisyonunun değiştirilmesi gibi uyaranlar katekolaminlerin salınımını artırarak sıcak basmalarının tetiklenmesine yol açmaktadır. Testosteron seviyelerinin kronik düşüklüğü hipotalamustan opioid peptidlerin salınımını azaltır bu da intrahipotalamik katekolaminlerin artmasına neden olmaktadır. Sıcak basmalarında birçok nörotransmitter rol oynamasına rağmen, termoregülasyon merkezinin ayarını değiştirerek ısı kaybına neden olan primer nörotransmitter norepinefrindir. Serotonin de sıcak basmalarında rol alan diğer önemli nörotransmitterdir. Sıcak basmalarının tedavisinde santral adrenerjik etkili clonidine, megestrol asetat, gabapentin, selektif serotonin reuptake inhibitörleri (venflaksasin), siproteron asetat, diethylstilbesterol (DES) ya da akupunktur kullanılabilir. Bu derlemede ateş basmalarının patofizyolojisi ve güncel tedavi alternatifleri vurgulanmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılında yeni teşhis konulan kanserlerin yaklaşık %25'inin prostat kanseri olduğu ve kansere bağlı ölümlerin ise %10'unun prostat kanserine bağlı olduğu görülmüştür (1). Prostat kanserinde başlıca tedavi seçenekleri, evrelerine ve risk derecesine göre takip, radikal prostatektomi, radyoterapi, kriyoterapi, hormonal tedavi ve sitotoksik kemoterapidir. Androjen baskılama tedavisi (ABT) metastatik prostat kanserinde standart tedavi seçeneği olmasına rağmen endikasyonu PSA nüksü (biyokimyasal başarısızlık) olan hastaları da kapsayacak şekilde genişlemiştir (2). Prostat kanseri meme kanseri gibi hormona duyarlı bir tümördür. Ortamdaki androjenlerin kaldırılması ile hormonal rezistans gelişinceye kadar bu hastalığın, özellik-

le apoptozis (programlı hücre ölümü) artışı ile kontrol altına alındığı tespit edilmiştir (3-5).

Östrojen hormonu, erkeklerde testosteronun periferik adipöz dokularda aromataz enzimi ile dönüşümü sonucu oluşmaktadır. ABT ile hastalarda bu dönüşümün azalması neticesinde östrojen seviyelerinin düşmesine bağlı olarak osteoporoz, sıcak (ateş) basması, jinekoma, serum lipid değişiklikleri, hafıza kaybı gibi yan etkiler oluşmaktadır.

Prostat kanseri nedeni ile ABT uygulanan hastaların yaklaşık üçte ikisinde sıcak basması, periferik vazodilatasyon ve belirgin terleme görüldüğü bildirilmiştir (6). Bu durumun da hastaların yaklaşık %30-40'ında hayat kalitesini bozan en önemli yan etki olduğu tespit edil-



Şekil 1. Sıcak (ateş) basmalarının patogenezinin şematik gösterimi.

miştir (7). Ayrıca, ABT kesildikten sonra hastaların yaklaşık %10'unda uzun bir süre sıcak basması devam edebilmektedir. Prostat kanseri tedavisinde östrojen kullanıldığında hastaların üçte birinde sıcak basması görülmektedir. Ancak östrojen verilen hastalardaki sıcak basmalarının şiddetinin ve süresinin ABT uygulanan hastalara göre daha kısa olduğu tespit edilmiştir (8).

Sıcak basmalarının patofizyolojisi

Her türlü androjen blokajı ateş basmalarına neden olabilir. Sıcak basmalarının nedeni tam olarak bilinmemekte ancak hipotalamustan spontan katekolaminlerin salınımı ile ortaya çıktığı bilinmektedir (9). Hastalarda sıcak basmasından önce vücut ısısında artma gözlenir, bunu ciltte vazodilatasyon, sıcak basması, terleme ve vücut ısısında düşme takip eder. Bu yakınmalar kadın-

ların menopoza yakınmalarına benzer. Kadınlarda yapılan çalışmalar sonucunda ooforektomi gibi ani östrojen seviyelerinde düşmeye sebebiyet veren durumlarda sıcak basması oluşmasına rağmen, gonadal disgenезis nedeni ile kronik düşük östrojen seviyeleri olan kadınlarda sıcak basmasının görülmesi tetikleyici faktörün ani östrojen düşmesi olduğunu düşündürmüştür (10).

Sıcak basmalarının sık görülmesine ve hayat kalitesine olumsuz etkilerinin bilinmesine rağmen patofizyolojisi ile ilgili oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Sıcak basmaları LH'nın pulsatil salınımındaki değişiklikler ile korelasyon göstermesine (11,12) rağmen tüm LH seviyelerindeki değişikliklerde sıcak basması oluşmamaktadır (11). GnRH agonistlerinin kullanımı ile LH suprese edilmesine rağmen sıcak basmaları oluşmaktadır (13). Ayrıca, hipofiz tümörü nedeni ile hipofizektomi yapılan kadınlarda da sıcak basmalarının görülmesi (14,15) santral bir mekanizmasının olması gerektiğini düşündürmüştür.

Vücuttaki ısı değişiklikleri anterior hipotalamustaki termoregülasyon merkezinde değerlendirilir ve ısının kaybı ya da korunması amacı ile ciltte vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyona neden olur.

Gonadal hormon konsantrasyonundaki değişiklikler ile sıcak basmalarının oluşmasının, östrojen seviyelerindeki düşmeye veya gonadotropin konsantrasyonunda artışa bağlı olabileceği varsayılmaktadır. İşte bu

termoregülasyon merkezinin ayarının hormonal değişiklikler etkisi ile değişmesi beyindeki çeşitli nörotransmitterlerin salınımına yol açmaktadır. Hastaların çevre ısısındaki ani değişiklikler, hormonlarda veya nörotransmitterlerde ani değişikliklere neden olan eksternal uyaranlar sıcak basmalarının tetiklenmesine yol açmaktadır.

Testosteron seviyelerinin kronik düşüklüğü hipotalamustan opioid peptidlerin salınımını azaltır bu da intrahipotalamik katekolaminlerin artmasına neden olmaktadır. Ortam ısısı, sıcak içecekler, vücut pozisyonunun değiştirilmesi ile de katekolaminlerin salınımı artabilmektedir. Bazen günde 20-30 kez tekrar edecek kadar fazla ataklar oluşabilir (16).

Sıcak basmalarında birçok nörotransmitterin rol oynamalarına rağmen, termoregülasyon merkezinin ayarını değiştirerek ısı kaybına neden olan primer nörotransmitter norepinefrindir (13,17,18). Sıcak basması semptomları başlamadan hemen önce ve semptomlar başladıktan sonra plazmadaki norepinefrin metabolitlerinin konsantrasyonunun arttığı ve intrahipotalamik norepinefrin enjeksiyonu ile vücut ısısının arttığı ve daha sonra da ısı kaybı mekanizmasının olduğu tespit edilmiştir (19). Norepinefrin üretimi ve termoregülasyon merkezinden salınımı endorfinler ve östrojen metabolizmasının bir ürünü olan katekolöstrojenler tarafından engellenmektedir (13,18,20). Östrojen ve testosteron hormonları doğal endorfin üretimini stimüle ederek norepinefrin salınımını direkt veya indirekt olarak modüle ederler (21,22).

Serotonin sıcak basmalarında rol alan diğer önemli nörotransmitterdir. Östrojen konsantrasyonunun serumda azalması ile serotonin seviyelerinde düşme ve hipotalamustaki serotonin reseptörlerinde artış saptanmıştır (23-25). Serotonin 2a reseptörlerinin stimüle edilmesi ile ısı kaybı oluşmakta ve sıcak basmaları tetiklenmektedir (26). Ancak serotoninin sıcak basmalarındaki gerçek rolü oldukça kompleks çünkü serotonin 2c reseptörlerinin bağlanması serotonin 2a reseptörleri üzerinde negatif geri besleme (feed back) oluşturur. Serotonin aktivitesinde aktive olan reseptör tipi bu nedenle önemlidir (26).

Sıcak basmaları patogenezinde önerilen model

Şekil 1'de yukarıda bahsedilen ve birçok araştırmacının teorisini içeren metabolik yollar (pathway) gösterilmiştir (13, 17-20). Bu modelde östrojen çekilmesi ile endorfin ve katekolöstrojen seviyelerinde azalma olmakta ve bu sayede hipotalamik norepinefrin ve serotonin salınımı artmaktadır. Daha sonra norepinefrin ve serotonin termoregülasyon merkezinin ayarına etki ederek

“Hastaların çevre ısısındaki ani değişiklikler, hormonlarda veya nörotransmitterlerde ani değişikliklere neden olan eksternal uyaranlar sıcak basmalarının tetiklenmesine yol açmaktadır.”

“...tedavilerin çoğu postmenopozal ya da meme kanseri tedavisi gören kadınlarda yapılmış olan plasebo kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiştir. Prostat kanseri nedeni ile tedavi edilen hastalardaki sıcak basması üzerine yapılan çalışma sayısı oldukça azdır.”

vücut ısısı değiştirilmektedir. Bu modelde endorfinler norepinefrin salınımı üzerinde kilit bir görev üstlenmiştir.

Sıcak basmalarının tedavisi

Sıcak basmalarının tedavisinde santral adrenerjik etkili clonidine, megestrol, gabapentin, selektif serotonin reuptake inhibitörleri, siproteron asetat, dietilstilbesterol (DES) ya da tamamlayıcı non-medikal tedaviler (akupunktur gibi) kullanılabilir. Bu tedavilerin çoğu postmenopozal ya da meme kanseri tedavisi gören kadınlarda yapılmış olan plasebo kontrollü çalışmalarla değerlendirilmiştir. Prostat kanseri nedeni ile tedavi edilen hastalardaki sıcak basması üzerine yapılan çalışma sayısı oldukça azdır.

Non-medikal ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri ile (E vitamini, soya, ginseng, akupunktur vs.) ilgili yapılan prospektif çalışmalarda bunların etkinlikleri gösterilememiştir (27-29).

Progestagenlerin (megestrol asetat ya da medroksiprogesteron asetat) prostat kanserli hastalarda kastrasyon oluşturmanın yanında sıcak basmalarının tedavisinde de et-

kin olduğu gösterilmiştir (28, 30, 31). Ayrıca, megestrol asetatın 2x20mg dozunda kullanımı ile dietil stilbesterole benzer etkiler oluşturduğu gösterilmiştir (31). Loprinzi ve ark. 3 haftalık megestrol asetat kullanımı ile ateş basmalarına %85 cevap alındığını tespit etmişlerdir (32). Uzun dönem kullanımında ise tedavi başlangıcından 3 yıl sonra hastaların %55'inin ilacı kullanmaya devam ettiği, %9'unun ise sıcak basmalarının tamamen ortadan kalkması nedeni ile ilacı kestiği gösterilmiştir (33).

Serotonin reuptake inhibitörü olan venflaksasin gibi antidepresan bir ilacın sıcak basmalarının tedavisinde etkinliği araştırılmış ve az sayıdaki hasta (n:16) üzerinde etkili ve tolere edilebilir bir alternatif tedavi yöntemi olabileceği tespit edilmiştir (33).

Klonidine, santral etkili alfa-2 agonistdir. Sıcak basmalarının tedavisindeki etki mekanizması bilinmemektedir. Transdermal klonidin kullanılan hastalarda elde edilen sonucun plasebodan farklı olmadığı görülmüştür (34).

Steroid antiandrojen olan siproteron asetat sıcak basmalarının tedavisinde kabul edilebilir etkinlik ve yan etki profili ile Avrupa'da en fazla kullanılan ilaçtır (35).

Östrojen değişik formları da (DES, transdermal östrojen) yine sıcak basması tedavisinde kullanılmıştır. Gerber ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada orta ve ileri derecedeki sıcak basmalarında transdermal östrojen tedavisi ile %83 düzelme olduğu bildirilmiştir (36).

Smith ve ark. DES (5mg) kullanarak yaptıkları çalışmada sıcak basmalarının tedavisinde %70 tam cevap, %20 kısmi cevap elde etmişlerdir (31). Ancak bu kadar yüksek başarıya rağmen östrojen tedavisinin kardiyovasküler ve tromboembolik komplikasyonları ciddi olarak arttırması nedeni ile metastatik prostat kanseri tedavisindeki yeri sınırlı kalmıştır. Ayrıca, östrojen verilen hastaların yak-

laşık %70'inde jinekomasti ve göğüs hassasiyeti olduğu bildirilmiştir (37).

Prostat kanseri tedavisinde, östrojenin maksimal androjen blokajı ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, östrojen kullanan hastalarda maksimal androjen blokajı uygulanan hastalara göre en büyük avantajın prostat kanserinin etkili bir şekilde tedavisinin yanında sıcak basmalarının sıklığının azalması (%30'a karşılık %74) olduğu vurgulanmıştır (38).

Prostat kanserli ADT uygulanan 919 hasta üzerinde yapılan çok merkezli, çift kör randomize çalışmada sıcak basması görülen hastalar venflaksasin (75mg/gün), siproteron asetat (100mg/gün) ve medroksiprogesteron asetat (20mg/gün) gruplarına randomize edilmiştir (35). Bu çalışmada siproteron asetat ve medroksiprogesteron asetat kullanan hastalarda etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Ayrıca siproteron asetat ve medroksiprogesteron asetat sıcak basmalarının tedavisinde venflaksasine göre daha etkili bulunmuştur. Bu çalışmada siproteron asetatın prostat kanseri tedavisinde de kullanılması ve planlanan hormonal tedaviyi etkileyebilmesi nedeniyle medroksiprogesteron asetatın sıcak basması yakınması olan prostat kanserli hastalarda ilk seçenek olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır.

Sonuç

ABT uygulanan hastalarda sık görülen yan etkilerden birisi olan sıcak basmaları ile ilgili prospektif randomize çalışma literatürde yeteri kadar mevcut değildir. Sıcak basmalarının tedavisinde birçok seçenek olmasına rağmen özellikle sıcak basmalarının şiddeti ve süresi buna göre de uygulanacak tedavi seçenekleri ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de en etkin tedavi araçları arasında megestrol asetat ve transdermal östrojen sayılabilir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hou Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics, 2008. Ca Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin. 2008; 58: 71-96.
2. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. Urology. 2003; 61(2 Suppl 1):32-38
3. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res. 1941; 1:293-7.
4. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, Coleman D, Hussain MHA, Sartor AO, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). Urology. 2001;58:53-8.

5. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. J Clin Oncol. 1997;15:2928-38.
6. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1989; 311:181.
7. Lanfery P, Motter N, Dagues F, et al. Hot flashes and hormonal treatment of prostate cancer. Prog Urol. 1996;6: 17-22
8. Spetz AC, Hammar M, Lindberg B, Spangberg A, Varenhorst E. Prospective evaluation of hot flashes during treatment with parenteral estrogen or complete androgen ablation for metastatic carcinoma of the prostate. J Urol. 2001;166:517-20.

9. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal hot flashes: an hypothesis of the flush mechanism. Clin Endocrinol. 1985;22:293-312.
10. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. Clin Endocrinol (Oxf). 1985;22:293-312.
11. Casper RF, Yen SS, Wilkes MM. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. Science. 1979;205:823-825.
12. Tataryn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HL. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. J Clin Endocrinol Metab. 1979;49:152-154.

13. Casper RF, Yen SS. Menopausal flushes: effect of pituitary gonadotropin desensitization by a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53:1056-1058.
14. Mulley G, Mitchell JR, Tattersall RB. Hot flushes after hypophysectomy. *BMJ.* 1977;2:1062.
15. Meldrum DR, Erlik Y, Lu JK, Judd HL. Objectively recorded hot flushes in patients with pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:684-688.
16. Mc Callum KA, Reading C. Hot flushes are induced by thermogenic stimuli. *Br J Urol.* 1989; 64: 507.
17. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:66-70.
18. Rosenberg J, Larsen SH. Hypothesis: pathogenesis of postmenopausal hot flush. *Med Hypotheses.* 1991;35:349-350.
19. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2354-2358.
20. Kronenberg F, Downey JA. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65:1312-1324.
21. Wehrenberg WB, Wardlaw SL, Frantz AG, Ferin M. beta-Endorphin in hypophyseal portal blood: variations throughout the menstrual cycle. *Endocrinology.* 1982;111:879-881.
22. Wardlaw SL, Wehrenberg WB, Ferin M, Antunes JL, Frantz AG. Effect of sex steroids on beta-endorphin in hypophyseal portal blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55:877-881.
23. Gozales GF, Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels. *Maturitas.* 1993;17-29.
24. Blum I, Vered Y, Lifshitz A, et al. The effect of replacement estrogen replacement therapy on plasma serotonin and catecholamines of postmenopausal women. *Isr J Med Sci.* 1996;32:1158-1162.
25. Fink G, Summer BE. Oestrogen and mental state [letter]. *Nature.* 1996;383:306.
26. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas.* 2000;36:155-164.
27. Moyad MA. Complementary/alternative therapies for reducing hot flushes in prostate cancer patients: reevaluating the existing indirect data from studies of breast cancer and postmenopausal women. *Urology.* 2002;59(suppl 1):20-33.
28. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause.* 2008;15:655-60.
29. Frisk J, Spetz AC, Hjertberg H, Petersson B, Hammar M. Two modes of acupuncture as a treatment for hot flushes in men with prostate cancer—a prospective multicenter study with long-term follow-up. *Eur Urol.* 2009;55:156-63.
30. Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology.* 2003; 61(2 Suppl):32-38.
31. Smith JA Jr. A prospective comparison of treatments for symptomatic hot flushes following endocrine therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1994; 152: 132.
32. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med.* 1994; 331: 347.
33. Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, et al. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flushes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 1999;162:98-102.
34. Loprinzi CL, Goldberg RM, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating post orchiectomy hot flashes. *J Urol.* 151: 634, 1994.
35. Irani J, Laurent S, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double blind, randomized trial. *Lancet Oncol.* 2010; 147-154.
36. Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, et al. Transdermal estrogen in the treatment of hot flushes in men with prostate cancer. *Urology.* 2000; 55: 97.
37. Atala A, Amin M, Harty JI. Diethylstilbestrol in treatment of postorchiectomy vasomotor symptoms and its relationship with serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone. *Urology.* 1992; 39: 108.
38. Spetz AC, Hammar M, Lindberg B, et al. The Scandinavian Prostate Cancer Group 5 Trial Study: Prospective evaluation of hot flushes during treatment with parenteral estrogen or complete androgen ablation for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol.* 2001; 166: 517.