

QUE PENSER DU TRAITEMENT HORMONAL DU CANCER DE LA PROSTATE

G. Benoit

Le traitement hormonal est la base du traitement médical des cancers prostatiques métastasés. Tous les cancers de la prostate justifient-ils la mise en route d'un tel traitement ? Que faut-il penser des premiers résultats obtenus avec les analogues de la LHRH ? Telles sont les questions auxquelles nous tenterons de répondre.

C'est en 1941 que Huggins et Hodge (7) ont décrit les premiers l'efficacité de la castration pour diminuer les douleurs du cancer de la prostate métastasé, ouvrant la voie à la notion de l'hormono-sensibilité des cancers de la prostate. En 1946, Nesbit (12) a montré, par un essai randomisé, que la castration chirurgicale était supérieure à un placebo. Le Diéthylstilbène devient progressivement l'arme principale du traitement du cancer de la prostate. En 1967, une première publication du VACURG (Veterans Administration Cooperative Urological Research Group) (21) rapporte la première grande étude comparative sur le traitement du cancer prostatique. Ces résultats montrent que le bénéfice du diéthylstilbestrol est contre-balancé par les accidents thrombo-emboliques induits par cet œstrogène de synthèse : seules les tumeurs métastasées peuvent justifier un tel traitement. En 1973, une seconde étude du Vacurg (4) confirme ces premiers résultats et démontre que le traitement par diéthylstilbestrol est nocif dans les cancers prostatiques localisés, la survie des malades est diminuée quand on les compare avec un groupe placebo. Par contre, dans les formes métastasées, le traitement par le diéthylstilbestrol semble légèrement supérieur à la castration qui, elle-même, est supérieure à un placebo.

Depuis cette époque, la plupart des auteurs ont cherché à utiliser l'hormono-sensibilité du cancer prostatique, tout en essayant d'éviter les accidents thrombo-emboliques. La découverte d'un analogue de la LHRH, hormone hypothalamique, et son utilisation suscitent un espoir nouveau.

Les bases du traitement hormonal du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est hormono-sensible. Il existe, au niveau des cellules tumorales prostatiques, des récepteurs aux androgènes et, à un moindre

Cancer prostatique métastasé : que faut-il penser des premiers résultats obtenus avec les analogues de la LHRH ?

degré, des récepteurs aux œstrogènes et aux progestatifs (6). Le but du traitement médical est de bloquer la stimulation de ces récepteurs en annulant toute sécrétion d'androgène testiculaire par castration médicale ou chirurgicale ou par

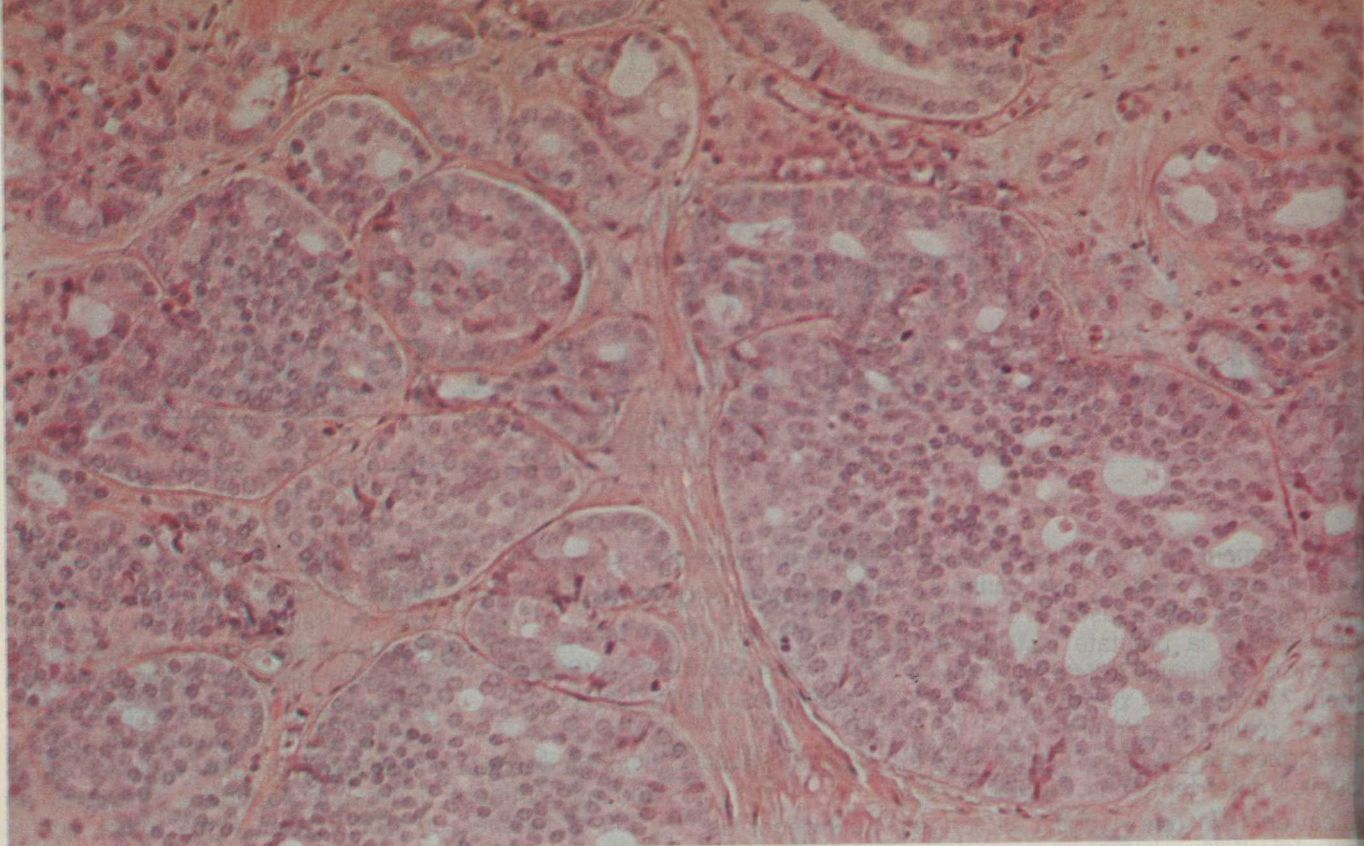
blocage des récepteurs aux androgènes. Cette castration est pourtant d'efficacité variable : Grayback en 1969 et Morales en 1975 ont en effet montré que la castration entraîne une hyperplasie des surrénales avec augmentation de la sécrétion du cortisol et des androgènes surrénaliens (5, 11). Ces androgènes sont transformés dans la prostate par la 5-alpha-réductase en dihydrotestostérone qui est le véritable médiateur androgénique intra-prostatique. Les moyens utilisés pour bloquer la stimulation androgénique sont donc multiples :

— au niveau de la prostate, l'utilisation d'anti-androgènes, qui occupent la place de la dihydrotestostérone sur ses récepteurs, annule la stimulation androgénique d'origine testiculaire ou surrénalienne et donne en moyenne 50 à 60 % d'efficacité au prix d'un pourcentage d'intolérance non négligeable ;

— au niveau du testicule, le premier moyen utilisé est la castration chirurgicale qui effondre la sécrétion de testostérone.

Ce traitement a été, depuis, amélioré en préservant une partie du contenu scrotal : l'épididyme, l'albuginée testiculaire sont conservés, seule la pulpe est excisée, provoquant l'effondrement de la sécrétion de testostérone. Cette castration testiculaire peut aussi être réalisée médicalement par blocage de la stimulation testiculaire : les œstrogènes freinent la sécrétion de LH d'origine hypophysaire et diminuent la sécrétion de testostérone aux environs de 1 ng/ml. L'action de l'estramustine phosphate est proche de celle de ses œstrogènes (8).

Pourtant, malgré cette chute spectaculaire de la testostérone, à moins de 1 ng/ml, le taux de dihydrotestostérone, véritable médiateur intraprostatique, n'est abaissé, dans la prostate, que de 50 % environ. La découverte d'un analogue de la LHRH, hormone hypothalamique, permet d'atteindre l'axe hormonal à l'étage inter-hypothalamo-hypophysaire, en prenant la place,



Adénocarcinome de la prostate.

sur les récepteurs hypophysaires, de la LHRH, stimulateur naturel de la sécrétion de LH par l'hypophyse. L'analogue de la LHRH, donné de manière chronique, après une phase de stimulation naturelle qui induit l'hypersécrétion de testostérone, bloque paradoxalement la sécrétion hypophysaire de LH et donc la sécrétion d'androgènes testiculaires (3, 19).

La castration médicale ou chirurgicale a donc la même action : elle freine la sécrétion de testostérone d'origine testiculaire. Seuls les anti-androgènes qui agissent au stade terminal sur les récepteurs prostatiques ont l'ambition de bloquer, non seulement les androgènes testiculaires, mais aussi les androgènes sur-rénaux.

Quelle est l'efficacité de ces différents traitements ? Le Distilbène, à la dose de 3 mg par jour est le traitement de référence du cancer de la prostate. Ce traitement donne environ 50 % de réponses objectives, mais au prix d'accidents thrombo-emboliques.

La publication du Vacurg en 1967 (21) montre que pour les stades C et D, 18 % d'accidents vasculaires avaient été provoqués par le diéthylstilbestrol contre 12 % avec le placebo. Dans la publication du Vacurg en 1973 (4) le traitement par le placebo était plus efficace que le traitement par le diéthylstilbestrol pour les formes locales, tandis que le diéthylstilbestrol restait supérieur à la castration et au placebo pour les formes métastasées.

Dans une étude faite à Cochin (16), l'efficacité du diéthylstilbestrol était de 50 % de réponses objectives, mais au prix de 23 % d'accidents thrombo-emboliques. Ces accidents thrombo-emboliques sont à rapprocher

des accidents que l'on rencontre chez les femmes prenant des œstro-progestatifs oraux. Ces œstro-progestatifs de synthèse multiplient en effet par 6 le risque de phlébite (2). Il faut donc éviter de prescrire ces œstrogènes de synthèse per os. Dans une série de cancers de la prostate traités par le diéthylstilbestrol, Steg (16) a montré que ce traitement induisait une augmentation des triglycérides et une diminution du facteur VIII coagulant. Abbou (1) a retrouvé, pour son compte, une augmentation des complexes immuns circulants chez les malades présentant une thrombose sous œstro-progestatifs de synthèse.

Il ne nous semble donc plus possible de prescrire le diéthylstilbestrol en première intention. Pour réduire ces accidents cardio-vasculaires, la plupart des auteurs ont essayé d'utiliser des œstrogènes naturels, administrés par voie intra-musculaire, sous-cutanée ou percutanée. L'expérience du Cochin de l'utilisation d'un œstrogène naturel (le 17-bêta-estradiol) par voie percutanée a montré que ce traitement pouvait être efficace, mais qu'il était très difficile à administrer : un malade sur deux est incapable d'appliquer correctement et régulièrement son traitement, ce qui réduit singulièrement l'utilisation d'un tel traitement (15).

La pulpectomie est donc le moyen le plus simple pour assurer cette castration, sous anesthésie locale ou loco-régionale : le scrotum est incisé, les deux testicules sont vidés de leur pulpe, ils sont refermés, après la cicatrisation il reste deux testicules atrophiques, surmontés de leur épидидyme dans le scrotum. Ce traitement semble légèrement moins efficace que le Distilbène à la dose de 3 mg par jour, mais il n'est à l'origine d'aucun accident cardio-vasculaire.

HORMONOTHÉRAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

Les anti-androgènes stéroïdiens donnent environ 60 % de réponses objectives, au prix de nombreux effets adverses qui en limitent l'utilisation (20, 22). Les anti-androgènes non stéroïdiens donnent, pour leur compte, eux aussi, 50 % de réponses objectives (14, 18).

	DES	E2	Pulpectomie	ALHRH
T ng	0,5	1	0,2	0,5
Rémission partielle 50 % ...	50 %	30 %	33 %	41 %
Accidents cardio-vasculaires	23 %	0 %	0 %	0 %

Les premiers résultats de l'utilisation d'analogues de la LHRH ont été rapportés au Canada et en Europe (23) et, un essai est en voie de réalisation aux USA avant que l'autorisation de mise sur le marché ne soit donnée.

Deux travaux récents ont montré que ce traitement par les analogues de la LHRH donnait environ 41 % de réponses objectives dans la série publiée à Cochin (17) et 50 % de réponses objectives dans la série publiée à Villejuif (10).

Ces résultats sont donc superposables aux résultats obtenus avec les traitements hormonaux classiques. Il est pourtant difficile d'apprécier ces différents traitements, car selon les séries les malades sont inclus à des stades d'évolution différents. Des tumeurs ont une évolutivité et une hormono-sensibilité variables, les critères d'efficacité sont différents, et la plupart des auteurs se heurtent à la difficulté de l'appréciation de la régression du volume tumoral. Il n'existe donc actuellement que très peu d'études comparatives importantes depuis les essais publiés par le Vacurg, qui ont montré l'inutilité de traiter les cancers de la prostate localisés, les dangers du diéthylstilbestrol et la nécessité d'un traitement hormonal des cancers de la prostate métastasés.

Une étude comparative entre un analogue de la LHRH et le diéthylstilbestrol, à la dose de 3 mg, a été publiée par Winfield (23), un groupe de malades a été traité par l'analogue de la LHRH par injection sous-cutanée journalière, tandis que l'autre groupe avait été traité par le Distilbène à la dose de 3 mg, ces deux groupes étant comparables ; les effets subjectifs étaient plus importants dans le groupe traité par les analogues de la LHRH et l'étude des effets objectifs a montré qu'il existait une progression du volume tumoral chez 50 % des malades traités par un analogue de la LHRH, alors

qu'aucun des malades traités par le diéthylstilbestrol n'avait de progression de son volume tumoral.

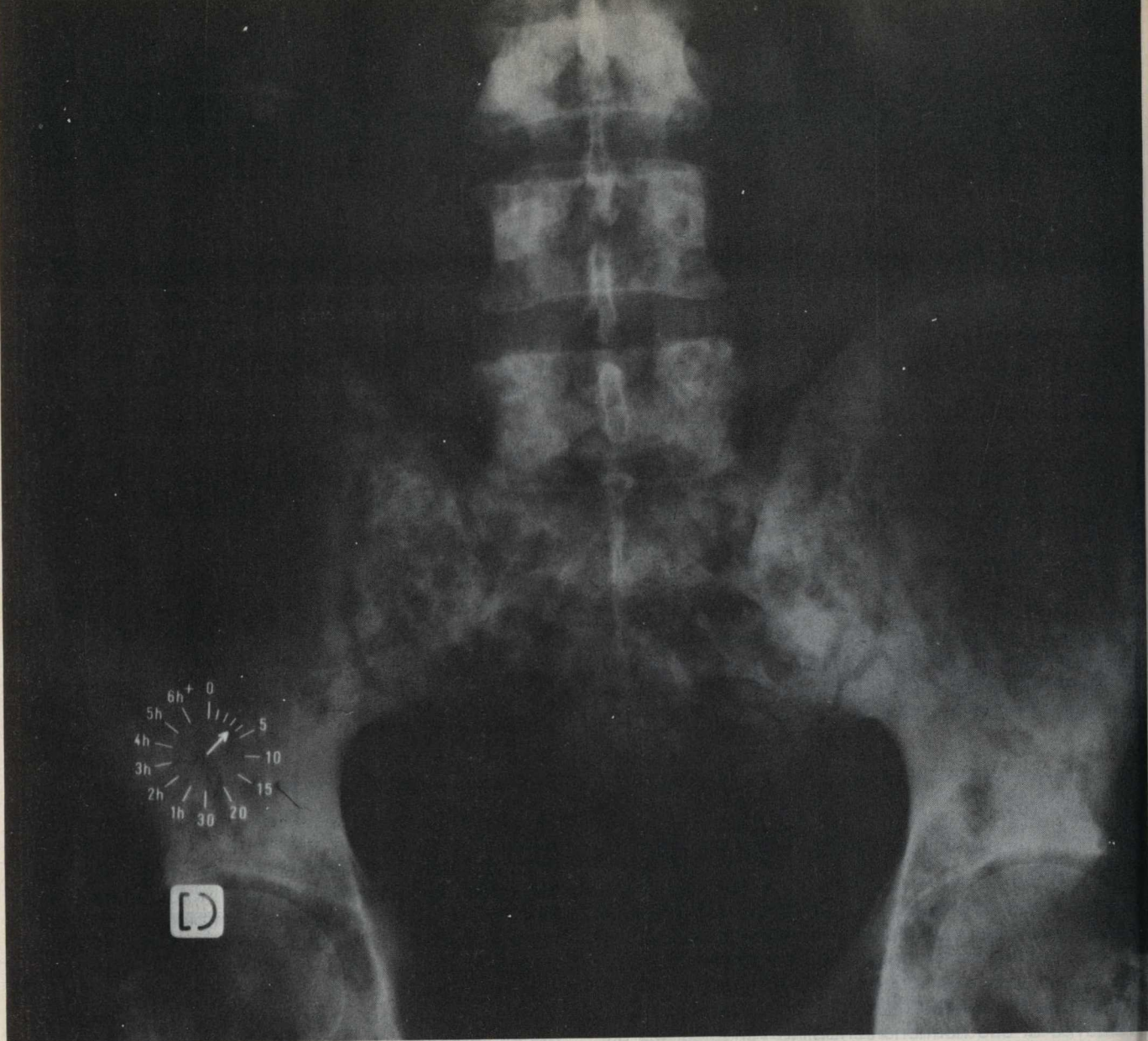
A titre indicatif, nous rapportons plusieurs études faites successivement à Cochin (16, 17) avec le diéthylstilbestrol, un œstrogène naturel (le 17-bêta-estradiol), la pulpectomie testiculaire et un analogue de la LHRH administré par voie sous-cutanée.

Les résultats confirment que le Distilbène est à l'origine d'accidents thrombo-emboliques. Ces différents traitements œstrogéniques favorisent une gynécomastie. La castration médicale par les analogues de la LHRH ou chirurgicale par la pulpectomie est à l'origine de bouffées de chaleur. Tous ces traitements atteignent, de façon variable, la libido et la puissance sexuelle. Ce dernier effet est complexe : on sait en effet que la castration, chez les hommes jeunes, après la puberté, n'entraîne pas régulièrement une impuissance, comme l'a montré l'histoire des castrats. Pourtant, il faut prévenir le malade que chacun de ces traitements peut atteindre sa virilité.

Des protocoles encore sujets à discussion

Les œstrogènes de synthèse, le diéthylstilbestrol en particulier, ne doivent plus être utilisés de première intention dans le traitement du cancer de la prostate métastasé en raison de leur risque thrombo-embolique. Les œstrogènes naturels ne semblent pas suffisamment efficaces pour être utilisés régulièrement. La castration complète réalise une mutilation excessive. A notre avis, seuls restent en concurrence la pulpectomie testiculaire, les analogues de la LHRH, les anti-androgènes. Aucune étude ne montre la supériorité de l'un de ces traitements. Ce qui différencie ces trois traitements est leur coût et leur maniabilité. La pulpectomie réalise une castration définitive au prix d'une intervention modeste et d'une hospitalisation courte, le malade n'a plus de contrainte thérapeutique particulière tant que sa maladie est contrôlée. Les anti-androgènes peuvent être facilement prescrits par voie orale, mais leurs effets secondaires sont indiscutables. La prescription d'un analogue de la LHRH est séduisante, mais elle impose une contrainte importante au malade : conservation du médicament au froid, administration par voie nasale ou par voie sous-cutanée, chaque jour ou une fois par semaine, ce qui rend difficile l'utilisation de ce nouveau traitement à une large échelle.

Enfin, la stimulation testiculaire, lors de la première semaine, induit, dans près de 50 % des cas, des douleurs en stimulant la tumeur et les métastases. Il faut en effet se souvenir que la grande vogue du diéthylstilbestrol, une fois ses complications cardio-vascu-

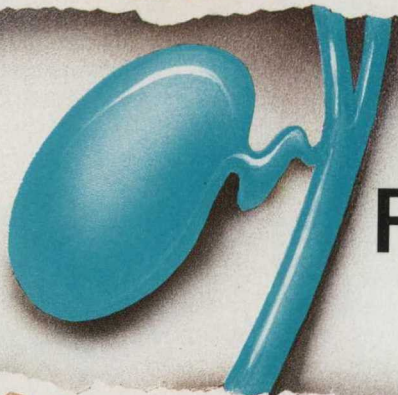


Radiographie de métastases osseuses disséminées.

lares connues, reposait autant sur son efficacité que sur sa grande maniabilité chez des malades souvent âgés. Il est souhaitable, lorsqu'on traite un malade atteint d'un cancer prostatique, de lui proposer un traitement dont l'administration est simple aussi longtemps que sa maladie est contrôlée.

Le véritable problème est l'hypothèse nouvelle formulée par Labrie (9) : celui-ci associe d'emblée à une castration (médicale par un agoniste de la LHRH à la dose de 500 µg par voie sous-cutanée par jour ou chirurgicale par pulpectomie) un anti-androgène non stéroïdien (Flutamide 125 mg, trois fois par jour, ou Anadron 100 mg, trois fois par jour), ce qui lui permet d'obtenir 90 % de rémissions partielles à un an. Ces résultats spectaculaires sont en contradiction avec les données classiques de la littérature. Les réponses objectives avec l'administration d'un analogue de la LHRH ou avec une pulpectomie sont en général de 50 %, l'efficacité des anti-androgènes non stéroïdiens

est, elle aussi, de 50 %. L'hypothèse de Labrie est que l'association d'une castration et d'un anti-androgène d'emblée bloque à la fois les androgènes testiculaires et surrénaliens, ce qui limite la stimulation testiculaire initiale et la stimulation surrénalienne secondaire, permettant d'améliorer les résultats de manière spectaculaire. Labrie formule même une hypothèse audacieuse selon laquelle, non seulement les cancers d'emblée hormono-sensibles mais aussi les cancers d'emblée hormono-résistants sont accessibles à son double traitement. Ainsi, la théorie des clones selon laquelle les cellules hormono-sensibles seraient bloquées par l'hormonothérapie, tandis que les cellules hormono-résistantes proliféreraient progressivement et seraient à l'origine de l'échappement au traitement hormonal, devrait être remise en question. Avec ce traitement double, tous les cancers prostatiques seraient hormono-sensibles... Pourtant, ce traitement n'est efficace que si la castration est associée d'emblée aux anti-



PATHOLOGIE BILIAIRE FONCTIONNELLE

Cantabiline[®] Hymécromone **400**

Cholérétique, Spasmolytique biliaire

Forme et présentation Comprimés blancs. Boîte de 30. **Composition** Hymécromone (DCI) 400 mg. Excipient q.s.p. un comprimé. Excipient : amidon de blé, gélatine, acide alginique, talc, stéarate de magnésium. **Sort du médicament** La concentration sanguine maximale est atteinte entre 2 et 3 heures après une prise orale. L'hymécromone se concentre fortement dans la bile et suit un cycle entero-hépatique. La demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure. L'excrétion se fait par voie urinaire sous forme de glycuco et sulfo-conjugués. **Propriétés** L'hymécromone exerce sur les voies biliaires extra-hépatiques un effet spasmolytique qui se manifeste, lors des explorations fonctionnelles, par un abaissement de la pression de passage de la bile dans le duodénum. Le mécanisme de cette action est de type musculotrope : il n'y a pas d'effets atropiniques. On constate également une augmentation de la cholérèse sans excitation de la contraction vésiculaire. **Indications** Proposé dans le traitement symptomatique des troubles dyspeptiques avec douleurs fonctionnelles. **Précautions** Ne pas utiliser en cas d'obstruction des voies biliaires et d'insuffisance hépato-cellulaire grave. **Effets indésirables** Quelques épisodes diarrhéiques sont signalés. **Mode d'emploi et posologie** 1 comprimé au début des principaux repas. **Coût du traitement journalier** : 1,75 F à 2,62 F. **Tableau C. A.M.M.** 321 9213. Commercialisé en 1984. **Prix** : 26,20 F + 0,45 F. Boîte de 30 comprimés. Remboursé S.S. 40 %.

Laboratoires MEDICIA : 7, boulevard Romain Rolland, 92128 MONTROUGE. Tél. (1) 657.13.31.
34, rue Saint-Romain, 69008 LYON. Tél. (7) 875.44.24.



hypotendu

PRAXINOR

théodrénaline - cafédrine

Forme et présentation Comprimés - Flacon de 20.

Composition Théodrénaline Hcl (DCI), par comprimé 5 mg, par flacon 0,10 g ;
Cafédrine Hcl (DCI), par comprimé 100 mg, par flacon 2 g.

Excipient : lactose amidon, silice colloïdale, EDTA, stéarate de magnésie, talc, gomme adragante, q.s.p. 200 mg.

Sort du médicament Concentration sanguine maximale entre 2 et 4 heures après absorption. Elimination urinaire, principalement sous forme de noréphédrine.

Propriétés Analeptique cardiovasculaire. Effets sympathomimétiques β prédominants : augmentation du débit cardiaque systolique, de la pression artérielle maximale et différentielle, accélération du retour veineux. Faibles variations de la fréquence cardiaque et des résistances périphériques. Cliniquement on observe une remontée progressive des tensions artérielles basses, avec disparition des signes fonctionnels (asthénie, lipothymies, troubles orthostatiques).

Indications Hypotension orthostatique - Hypotension iatrogène - Hypotension des sujets âgés, des convalescents, des asthéniques - Insuffisance circulatoire fonctionnelle.

Contre-indications Hypertension élevée - Hypovolémie non corrigée - Traitement par les I.M.A.O.

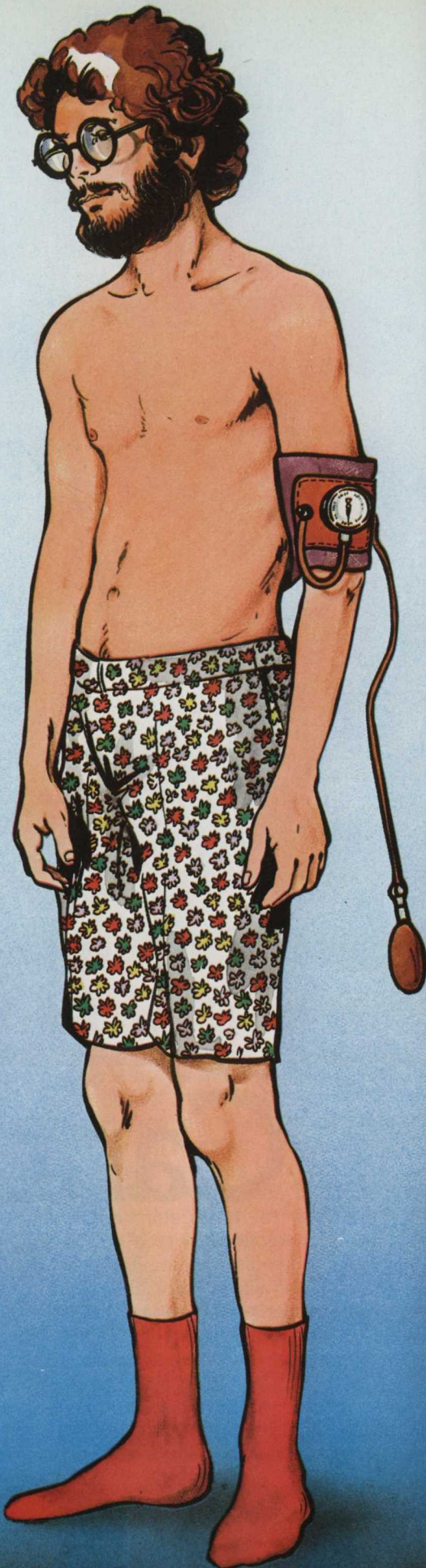
Mode d'emploi et posologie 2 comprimés le matin, 1 à 2 comprimés en début d'après-midi. Coût du traitement journalier : de 2,67 F à 3,56 F.

Effets indésirables On observe rarement quelques nausées ou sensations de brûlures épigastriques.

Précautions d'emploi Utiliser avec prudence en cas d'hyperthyroïdie ou d'hypertrophie prostatique.

Surdosage Se manifeste par une poussée hypertensive. Traitement symptomatique.

Tableau C-A.M.M. 308.574.1 - Commercialisé depuis 1970. **Prix : 17,80 F** + 0,45 F S.H.P. Flacon de 20 comprimés. Remboursé Sécurité Sociale 70 % - Collectivités. Agréé aux hôpitaux psychiatriques de la Seine.



Laboratoires MEDICIA

34, rue Saint-Romain - 69008 Lyon - Tél. (7) 875.44.24
7, bd R. Rolland - 92128 Montrouge - Tél. 657.13.31

HORMONOTHÉRAPIE DU CANCER DE LA PROSTATE

androgènes : il n'est pas efficace en cas de cancer ayant échappé au traitement hormonal. Cette hypothèse séduisante n'est actuellement pas vérifiée par un essai comparatif. Il faut donc accueillir ce résultat avec prudence, mais il pourrait remettre en question le traitement du cancer prostatique. Dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement hormonal du cancer de la prostate doit donc rester réservé aux cancers prostatiques métastasés qui représentent 50 % des cancers prostatiques diagnostiqués. Aucun travail n'indique, depuis les grandes séries du Vacurg, que les tumeurs localisées, stades A, B ou C, puissent bénéficier d'un tel traitement hormonal, mais il semble souhaitable de traiter les cancers prostatiques, stade D, par castration chirurgicale (pulpectomie) ou médicale (analogue de la LHRH) associée à un anti-androgène non stéroïdien.

Aujourd'hui, le traitement hormonal reste la base du traitement des cancers de la prostate métastasés. Il n'y a plus de place pour l'utilisation du diéthylstilbestrol de première intention en raison d'accidents thromboemboliques bien connus de ce type de traitement. Seuls restent en concurrence la pulpectomie testiculaire, les analogues de la LHRH et les anti-androgènes. Il nous semble que la pulpectomie reste le traitement de base du cancer de la prostate ; pourtant, si certains malades sont réticents à une pulpectomie, les analogues de la LHRH permettent de réaliser une castration médicale qui paraît aussi efficace.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il nous paraît souhaitable, comme l'a proposé Labrie, d'associer à cette castration un anti-androgène non stéroïdien pour bloquer la stimulation androgénique d'origine surrénalienne des cellules prostatiques tumorales.

Service d'urologie, hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre.

- 1 *Abbou C.C., Beaumont V., Chopin D., Deburge J.-P., Beaumont J.-L. et Auvert J.* — Traitement du cancer prostatique par le diéthylstilbestrol. Détection du risque vasculaire. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 15, 1067-1071.
- 2 *Basdevant A. et Mauvais-Jarvis P.* — Estrogénothérapie et risque vasculaire. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 25, 1753-1756.
- 3 *Belanger A., Labrie F., Lemay A., Caron S. et Raynaud J.-P.* — Inhibitory effects of a single intranasal administration of [D-Ser (TBU)₆, des-Gly-NH₂¹⁰] LH-RH agonist, on serum steroid levels in normal adult men. *J. Steroid Biochem.*, 1980, 13, 123-126.
- 4 *Byar D.P.* — The veterans administrations cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*, 1973, 32, 1126-1130.
- 5 *Grayhack J.T.* — Adrenalectomy and hypophysectomy for carcinoma of the prostate. *J.A.M.A.*, 1969, 210, 1075-1076.
- 6 *Gustafsson J.A., Ekman P. et Snochowski M.* — Correlation between clinical response to hormone therapy and steroid receptor content in prostatic cancer. *Cancer Res.*, 1978, 38, 4345-4347.
- 7 *Huggins C. et Hodges C.V.* — Studies on prostatic cancer. The effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1941, 1, 293-297.
- 8 *Kuss R. et Khoury S.* — Estramustine-phosphate et cancer de la prostate : essai clinique. *Séminaire Uro.-Néphro.*, 1978, 34-46.
- 9 *Labrie F., Dupont A., Belanger A., Lefebvre F.-A., Cusan L., Raynaud J.-P., Husson J.-M. et Fazekas A.T.A.* — New hormonal therapy in prostate cancer : combined use of a pure anti-androgen and an LHRH agonist. *Horm. Res.*, 1983, 18, 18-27.
- 10 *Mathé G., Schally A.V., Duchier J., Misset J.-L. et Keiling R.* — Un analogue de la gonadolibérine dans le traitement des carcinomes prostatiques. *Nouv. Presse Méd.*, 1984, 13, 1443-1445.
- 11 *Morales A., Kraus A.S. et Bruce A.W.* — Oestrogen therapy and serum cortisol in carcinoma of the prostate. *Brit. J. of Urol.*, 1975, 47, 283-286.
- 12 *Nesbit R.M. et Plumb R.T.* — Prostatic carcinoma. A follow up of 795 patients treated prior to endocrine era and comparison of survival rate between these and patients treated with endocrine therapy. *Surgery*, 1946, 20, 263-272.
- 13 *Schally A.V., Kastin A.J. et Coy D.H.* — LH releasing hormone and its analogue. Recent basis and clinical investigation. *Int. J. Fertil.*, 1976, 21, 1-30.
- 14 *Sogani P.C., Ray B. et Whitmore W.J. Jr.* — Advanced prostatic carcinoma : Flutamide therapy after conventional endocrine treatment. *Urology*, 1975, 6, 164-166.
- 15 *Steg A. et Benoit G.* — Percutaneous 17- β -estradiol in treatment of cancer of prostate. *Urology*, 1979, 4, 373-375.
- 16 *Steg A., Benoit G., Maisonneuve P., Taillet F., Nahoul K., Sultan Y., Raichward D. et Limousin-Lamotte M.-A.* — Étude comparative du diéthylstilbestrol et du 17- β -estradiol percutané dans le traitement du cancer de la prostate. *Ann. Urol.*, 1983, 17, 4, 197-202.
- 17 *Steg A. et Chiche R.* — Utilisation d'un agoniste du LHRH dans le traitement du cancer prostatique. *Ann. Urol.*, 1984 (à paraître).
- 18 *Stoliar B. et Albert D.J.* — S C H 13 521 in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 1974, 111, 803-807.
- 19 *Trachtenberg J.* — The treatment of metastatic prostatic cancer with a potent luteinizing hormone-releasing hormone analogue. *J. Urol.*, 1983, 129, 1149-1152.
- 20 *Tveter K.J., Otnes B. et Hannestad R.* — Treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1978, 12, 115-118.
- 21 *VACURG (The veterans administrations cooperative urological research group)* — Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *S.G.O.*, 1967, 124, 1011-1017.
- 22 *Wein A.J. et Murphy J.J.* — Experience in the treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. *J. Urol.*, 1973, 109, 68-70.
- 23 *Waxman J.H., Wass J.A.H., Hendry W.F., Whitfield H.N., Besser G.M., Malpas J.S. et Oliver R.T.D.* — *Brit. Med. J.*, 1983, 286, 1309-1312.
- 24 *Winfield H. et Trachtenberg J.* — A comparison of a powerful luteinizing releasing hormone analogue agonist and estrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. *J. of Urol.*, 1984, 131, 1107-1109.