

KARCINÓM PROSTATY

Peter Kertes, Milan Blaško, Marián Hladík, Ján Hoffmann

Urologická klinika LF UK a FNŠP, Nemocnica akad. L. Déryera, Bratislava

Karcinóm prostaty (CaP) je najčastejším nádorovým ochorením diagnostikovaným u mužov po päťdesiatke, hneď po nemelanómových nádoroch kože. V roku 2007 bude v Spojených štátoch amerických diagnostikovaných 218 890 nových prípadov a 27 050 mužov aj na CaP umrie. CaP je druhou najčastejšou príčinou úmrtia na tumor u mužov, hneď po nádoroch pľúc. Predstavuje 29 % všetkých tumorov u mužov a 9 % úmrtí na nádorové ochorenia mužov. CaP je po nádoroch pľúc, nemelanómových nádoroch kože a kolorektálnom karcinóme s incidenciou 31/100 000 mužov štvrtým najčastejším zhubným nádorom mužov na Slovensku. Takmer 4 % všetkých úmrtí mužov má na svedomí CaP. Riziko, že muž počas svojho života zomrie na CaP, je 1 : 28. CaP sa stáva celosvetovým epidemiologickým problémom. Biologické správanie CaP nie je možné v súčasnosti celkom presne predvídať. Patria sem nádory od úplne neškodných, až po vysoko agresívne. Publikácia sa zaoberá epidemiológiou, patogenézou, patologickou anatóniou, klinickými prejavmi, diagnostikou a liečbou karcinómu prostaty.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, Gleasonovo skóre, biopsia prostaty, digitálne rektálne vyšetrenie, DRV, TRUS.

PROSTATE CANCER

Prostate cancer (PCA), next to non-melanoma skin tumors, is the most common tumor diagnosed in males over the age of 50. In 2007 there will be 218 890 new cases of PCA diagnosed in the USA and 27 050 of these will result in death. PCA is second only to lung cancer as the most frequent cause of death in male cancer patients. PCA represents 29 % of all tumors in males and 9 % of all deaths that are tumor related. In Slovakia, PCA is the fourth most common malignant tumor in males with an incidence of 31/100 000 with the first three being lung cancer, non-melanomic skin cancer and colorectal carcinomas respectively. PCA accounts for 4 % of all deaths in males. The lifetime risk that a man will die of this disease is 1 : 28. PCA is slowly becoming an problem of epidemic proportions worldwide. Presently, it is still not possible to predict the biological behavior of PCA. There are many variations of this type of tumor ranging from harmless to very aggressive. This article attempts to understand the epidemiology, pathogenesis, pathology, symptoms, diagnostics and therapy of prostate cancer.

Key words: prostate cancer, Gleason score, prostate biopsy, digital rectal examination, DRE, TRUS.

Via pract., 2007, roč. 4 (9): 396–398

Úvod a epidemiológia

Karcinóm prostaty (CaP) je najčastejším nádorovým ochorením diagnostikovaným u mužov po päťdesiatke, hneď po nemelanómových nádoroch kože. *American Cancer Society* predpokladá, že v roku 2007 bude v Spojených štátoch amerických diagnostikovaných 218 890 nových prípadov a 27 050 mužov aj na CaP umrie. CaP je druhou najčastejšou príčinou úmrtia na tumor u mužov, hneď po nádoroch pľúc. Predstavuje 29 % všetkých tumorov u mužov a 9 % úmrtí na nádorové ochorenia mužov (1).

CaP je po nádoroch pľúc, nemelanómových nádoroch kože a kolorektálnom karcinóme s incidenciou 31/100 000 mužov štvrtým najčastejším zhubným nádorom mužov na Slovensku. V roku 2003 bolo v Slovenskej republike diagnostikovaných 1 033 mužov s CaP (2).

Takmer 4 % všetkých úmrtí mužov má na svedomí CaP. Riziko, že muž počas svojho života zomrie na CaP, je 1 : 28 (3). CaP sa stáva celosvetovým epidemiologickým problémom. Ku vzostupu incidencie prispieva nielen zlepšenie diagnostických postupov, ale aj skrýning u mužov starších ako 50 rokov. Ten však vedie aj k detekcii tzv. „latentných tumorov“, ktoré by sa počas života pacienta pravdepodobne nikdy neprejavili, a nasledovnej nadbytočnej liečbe pacientov. U 40 % mužov, ktorí zomrú z inej príčiny ako je nádorové ochorenie prostaty, sa pri pitve dokáže CaP (4).

CaP má nevyspytateľné biologické správanie, ktoré nie je možné v súčasnosti celkom presne predvídať. Patria sem nádory od úplne neškodných, až po vysoko agresívne – život ohrozujúce.

Patogenéza

Príčiny vzniku tohto ochorenia nie sú presne známe. Existuje však celý rad faktorov vonkajšieho i vnútorného prostredia, ktoré sa dávajú do súvislosti so vznikom a progresiou CaP. CaP sa diagnostikuje len sporadicky pred 50. rokom života muža, potom incidencia a mortalita stúpajú takmer exponenciálne. Výskyt rastie so stúpajúcim vekom rýchlejšie ako akákoľvek iná malignita.

Príbuzní mužského pohlavia pacienta s CaP majú zvýšené riziko vzniku tohto ochorenia (5, 6, 7, 8). U prvostupňových príbuzných je riziko ochorenia 2,5-násobne vyššie ako v zdravej populácii (6). Gén zodpovedný za rodinný výskyt CaP je na chromozóme 1. Možný vplyv výživy na vznik a vývoj ochorenia na CaP sa vysvetľuje tým, že v Ázii je incidencia CaP nízka, avšak po imigrácii do Severnej Ameriky stúpa aj u Aziatov, a to priamoúmerne s dobou od migrácie (9, 10).

Vplyv testosterónu na CaP potvrdzujú zistenia, že u eunuchov, mužov po kastrácii v predpubertálnom období a mužov s kongenitálnymi abnormalitami androgénového metabolizmu nevznikajú malignity prostaty (11).

Patologická anatónia

V 95 % sa jedná o adenokarcinóm prostaty. Iné varianty (malobunkový karcinóm, sarkóm, karcinóm z prechodného epitelu, atď.) majú väčšiu horšiu prognózu a sú zriedkavé.

Diferenciácia CaP sa hodnotí na základe Gleasonovho skóre (GS), ktoré zostavil Dr. Donald F. Gleason. Vyjadruje sa súčtom dvoch čísel od 1 do 5 (napr. 4+3), ktoré vyjadrujú diferenciáciu buniek karcinómu od dobre diferencovaného (1) až po anaplastický (5). Primárny stupeň sa prisudzuje karcinómu, ktorý sa vo vzorke vyskytuje najčastejšie, druhý stupeň tomu, ktorý je druhý najčastejší. Ak má preparát iba znaky jedného druhu diferenciácie, primárny i sekundárny stupeň sa uvádzajú rovnakým číslom (napr. 3+3). Všeobecne platí, čím vyššie GS, tým horšia prognóza ochorenia.

Klinický obraz

CaP sa môže správať úplne nemo alebo sa môže prejavíť rôznymi príznakmi. Podľa toho rozlišujeme jeho formy.

- 1. Latentný CaP** sa definuje ako nádor klinicky nemý, histologicky detekovateľný po smrti pri pitve. Odhaduje sa, že latentný CaP má jeden z troch mužov starších ako 45 rokov (12). Progresívne narastá s vekom, u 80-ročných činí okolo 80 % (13).

2. **Incidentálny CaP** je náhodným nálezom pri operácii prostaty robenej z dôvodu benígneho zväčšenia prostatickej žľazy.
3. **Manifestný CaP** sa prejaví klinickou symptomatológiou (bolestivým močením, nočným močením, častým močením, inkontinenciou, erektilnou dysfunkciou, recidivujúcimi infekciami močových ciest, hematóriou, hemospermiou, bolesťou, atď.)
4. **Okultný CaP** sa definuje ako karcinóm zistený na základe príznakov z kostných metastáz.

Diagnostika

Základom diagnostiky je dôkladná anamnéza (subjektívne obtiaže, výskyt ochorenia v príbuzenstve), fyzikálne vyšetrenie, odber nádorových markerov a biopsia prostaty.

Digitálne rektálne vyšetrenie (DRV) je jednoduché, neinvazívne a finančne nenáročné vyšetrenie. Umožňuje palpačne cez konečník vyšetriť prostatickú žľazu a odhaliť v nej suspektné ložiská. Normálna prostata má veľkosť a tvar gaštanu a jej hmotnosť je okolo 15 – 20 gramov. Je hladká, elastická, ohraničená voči okoliu, s ľahkým žliabkom uprostred. Vyšetrenie je nebolestivé. Pre podozrenie na karcinóm svedčí každá zmena konzistencie v zmysle tvrdosti, uzlov, opotrebovanie žliabku a zastrejenie odlíšenia prostaty od okolia. Rektálnemu vyšetreniu by sa mal podrobiť v rámci onkologického vyšetrenia každý muž nad 50 rokov.

Nádorové markery. Prostatický špecifický antigén (PSA) patrí k najlepším markerom, ktorými súčasná onkológia disponuje. V závislosti od jeho hodnoty sa robia rozhodnutia o diagnostike a liečbe. Jeho primárnu funkciu je skvapalňovanie ľudského semena. PSA cirkuluje v sére vo voľnej a viazanej forme. Za fyziologické hodnoty sa považuje hladina sérového PSA od 0 – 4 ng/ml. Hodnota PSA pod 4 ng/ml však prítomnosť CaP nevylučuje. Pri hodnotách PSA > 4 ng/ml treba zvážiť biopsiu prostaty za účelom vylúčenia alebo potvrdenia neoplázie. Americká spoločnosť pre rakovinu odporúča stanovenie sérovej hladiny PSA v ročných intervaloch u všetkých mužov nad 50 rokov. Slovenské orgány zdravotníckej starostlivosti odporúčajú vyšetrenie PSA každé tri roky.

Pri hodnotách PSA 4 – 10 ng/ml je pravdepodobnosť prítomnosti CaP 1 : 4. Pri PSA > 10 ng/ml stúpa pravdepodobnosť výskytu CaP na 2 : 3 (14).

Hodnota sérového PSA sa môže zvyšovať pri a) karcinóme prostaty, b) akútnom alebo chronickom zápale prostaty, c) prítomnosti konkrementov v prostate, d) zavedenom permanentnom katétri, e) zväčšenom objeme prostaty (benígna prostatická hyperplázia).

Transrektálna ultrasonografia (TRUS). Sono grafické vyšetrenie prostaty cez konečník dopĺňa DRV pri určení lokálneho rozsahu ochorenia. Zmeny ohraničenia kapsuly od okolia signalizujú možné

extrakapsulárne šírenie tumoru (15). Pre svoju nízku špecifickosť sa však neodporúča na vyhľadávanie suspektných lézií v prostate (16). Využíva sa najmä k priestorovému navádzaniu punkčnej ihly pri odbere vzoriek pri biopsii prostaty (16, 17, 18).

Biopsia prostaty. CaP možno dokázať len histologicky. K dôkazu tohto ochorenia je nutný odber vzoriek tkaniva z prostaty. Biopsia prostaty sa indikuje pri zvýšenej hladine sérového PSA alebo suspektnom DRV. Odber punkčnou ihlou je možný buď transrektálne za pomoci TRUS, resp. cez hrádzu. Pri transrektálnej biopsii, ktorá je najčastejšou formou odberu vzoriek, prechádzame stenou rekta, čím sa môže zaniest bakteriálna infekcia z čreva do prostaty. Preto sa biopsia vykonáva pod antibiotickou clonou, najčastejšie chinolónmi (19, 20, 21, 22). Pri biopsii sa odoberajú vzorky z periférnej oblasti prostaty, v ktorej sa vyskytuje viac ako 80 % všetkých karcinómov. Dnes sa odporúča odber minimálne 10 vzoriek prostatického tkaniva. Pri primárnej biopsii prostaty sa nediagnostikuje takmer 30 % CaP (23). Preto sa pri negatívnom náleze biopsie odporúča opakovať ju o 6 mesiacov, ak PSA zostáva zvýšené (24). Biopsia prostaty sa robí bez anestézie. Lokálna anestéza opichom periprostatického nervovocievneho zväzku môže zlepšiť znášanie výkonu pacientom (25).

Pred odberom prostatického tkaniva sa považuje za nutné vysadiť lieky, ktoré ovplyvňujú zrážanie krvi. Kyselínu salicylovú (acylpírín, anopyrín) minimálne 10 dní pred biopsiou, antikoagulanciá orofarínového typu nahrádzame nízkomolekulárnym heparínom, dokiaľ sa Quickov čas neustáli nad 70 %.

Pri biopsii prostaty sa môžu vyskytovať tieto komplikácie: akútny zápal prostaty, absces, infekcia močových ciest, sepsa, febrilita, hematória, hemospermia, rektálne krvácanie.

Hematória, hemospermia a rektálne krvácanie obvykle spontánne ustúpia. Najväznejšou komplikáciou je akútny zápal prostaty spojený s febrilitami nad 38 °C a vzostupom zápalových markerov (leukocyty, CRP). Pri podozrení na sepsu treba pacienta hospitalizovať a podať mu intravenózne antibiotiká.

Scintigrafia a RTG vyšetrenie skeletu umožňujú pred plánovanou terapiou zistiť metastatické postihnutie kostí.

Počítačová tomografia (CT) a magnetická rezonancia (MR) sa môžu využiť za účelom zistenia metastatického postihnutia lymfatických uzlín v malej panve v oblasti iliackych ciev alebo extrakapsulárneho šírenia nádoru.

Terapia

Liečba s úmyslom vyliečenia sa robí vtedy, ak predpokladáme, že karcinóm neprerastá cez kapsulu prostaty a nedošlo k diseminácii metastáz v organizme. Ak sa na základe klinického vyšetrenia jedná

o lokálne pokročilé ochorenie, je možná len terapia, ktorá síce nevedie k vyliečeniu pacienta, ale vedie k spomaleniu progresie ochorenia a zlepšeniu kvality života pacienta.

Liečba lokalizovaného CaP

1. **Operačné riešenie:** prostatektómia (retropubická, transperineálna, laparoskopická). V ostatnom čase sa používajú aj robotizované operačné techniky. Vo všetkých prípadoch sa jedná o odstránenie prostaty aj s kapsulou a semennými mechúrikmi. Súčasťou operácie býva aj odstránenie lymfatických uzlín v oblasti iliackych ciev.

2. Rádioterapia:

a) **externá:** ožiarenie pacienta mimotelovým zdrojom rádioaktivity. Niektoré pracoviská vyžadujú pred rádioterapiou hormonálnu liečbu, ktorá znižuje objem prostatickej žľazy,

b) **brachyterapia:** zavedenie rádioaktívnych zŕn priamo do prostatického tkaniva a využitie ich rádioaktívnej aktivity na deštrukciu buniek karcinómu.

3. **Prísny dohľad:** pozorné sledovanie vývoja ochorenia u pacientov na základe sledovania času zdvojenia hodnoty PSA (*PSA doubling time, PSADT*). Pri PSADT > 36 mesiacov je malá pravdepodobnosť progresie ochorenia. Pri PSADT < 12 mesiacov stúpa riziko progresie ochorenia a treba zvážiť operačný alebo rádioterapeutický zásah.

Recidivujúce ochorenie

1. Recidíva po chirurgickej liečbe

Recidíva je častejšia u pacientov s pozitívnymi chirurgickými krajinami, zisteným extrakapsulárnym šírením, inváziou do semenných vezikúl a nízkym stupňom diferenciacie nádoru. Vzostup hladiny sérového PSA po predchádzajúcom poklese PSA je signálom recidívy ochorenia. Skorší vzostup PSA po radikálnej liečbe predstavuje väčšiu pravdepodobnosť generalizovaného ochorenia. Relaps PSA v neskoršom pooperačnom období poukazuje na lokálnu recidívu v mieste po odstránení prostaty.

2. Recidíva po radiačnej terapii

Zvyšujúca sa hladina sérového PSA po rádioterapii poukazuje na recidívu ochorenia. Bez ohľadu na miesto recidívy sa väčšina pacientov podrobuje antiandrogénovej terapii. Pacientom s klinicky dokázanou lokálnou recidívou karcinómu sa odporúča záchranná radikálna prostatektómia.

Lokálne pokročilý CaP

Za zlatý štandard sa v ostatnom čase považuje externá rádioterapia po predchádzajúcej neoadjuvantnej hormonálnej liečbe.

Metastatické ochorenie

I. Iničiálna endokrinná terapia

Väčšina pacientov s metastatickým ochorením CaP odpovedá na hormonálnu liečbu. Až 95 % testosterónu produkujú Leydigove bunky v testis, zvyšok vzniká periférnou konverziou z iných steroidov (dehydroepiandrosterón, dehydroepiandrosterónsulfát a androstendión tvorených v nadobličke). Testosterón sa v 98 % viaže na bielkoviny. Zvyšný voľný testosterón (biologicky aktívny) vstupuje do buniek prostaty a konvertuje sa na dihydrotestosterón (DHT). Hlavný intracelulárny androgén (DHT) sa viaže na cytoplazmatický proteínový receptor. Táto väzba vyvoláva biologickú reakciu.

Primárne zníženie hladiny androgénov spôsobujú orchiektómia a podávanie LH-RH agonistov. Orchiektómia zabráni tvorbe testosterónu v Leydigových bunkách, LH-RH analógy znížia hladinu luteinizačného hormónu a zabráni tak stimulácii Leydigových buniek a tvorbe testosterónu.

Úplné zníženie hladiny androgénov (maximálna androgénová blokáda, MAB), to znamená vyradenie tvorby testosterónu v testis a zablokovanie účinku testosterónu produkovaného z hormónov nadobličky, možno dosiahnuť kombináciou antiandrogénu s LH-RH agonistom alebo orchiektómiou.

Antiandrogény pôsobia tak, že sa kompetitívne viažu na receptor pre DHT, a zabraňujú tak jeho účinku.

Kým LH-RH analógy sa podávajú subkutánne alebo intramuskulárne, antiandrogény sú perorálnou formou liekov.

2. Včasná manipulácia pri zlyhaní endokrinnéj liečby

U 30 % pacientov s MAB, u ktorých sa potvrdí opakovaný vzostup PSA, môže dôjsť pri vysadení antiandrogénu k poklesu hladiny PSA a k zlepšeniu kvality života. Patofyziológia tejto sekundárnej odpovede, ktorá sa nazýva syndróm vysadenia antiandrogénu, nie je doposiaľ objasnená. Približne u 30 % pacientov liečených len LH-RH analógmi, u ktorých dochádza k zvýšeniu hladiny PSA, môže dôjsť k pozitívnej odpovedi po pridaní antiandrogénu.

3. Hormonálne refraktérne ochorenie

Jedná sa o zlyhanie hormonálnej liečby, ktoré sa prejaví vzostupom hladiny sérového PSA. Hormonálne refraktérny karcinóm prostaty predstavuje nevyliciteľné štádium ochorenia. Priemerná doba prežívania po stanovení diagnózy je 12 – 20 mesiacov. V tomto štádiu sa odporúča chemoterapia taxánmi.

Záver – odporúčanie pre praktického lekára

1. Mužom nad 50 rokov sa odporúča jedenkrát ročne podstúpiť odber PSA a DRV po predchádzajúcom poučení (u príbuzných pacientov s CaP od 45. roku).

2. Mikčné ťažkosti u mužov nad 50 rokov konzultovať s urológom.
3. Medikamentóznou terapiu mikčných ťažkostí bezpodmienečne ponechať v rukách urológa.
4. Pri pretrvávajúcich bolestiach kostí myslieť na možný diseminovaný CaP.

MUDr. Peter Kertes

Urologická klinika LF UK a FNsP, Nemocnica akad. L. Déreza, Limbová 5, 833 05 Bratislava
e-mail: pkertes@gmail.com

Literatúra

1. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/prostate/HealthProfessional/page2> zistené 9. 4. 2007.
2. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2003. Bratislava: NCZI 2006: 31.
3. Scardino PT. How close are we to preventing prostate cancer? *Nat Clin Pract Urol* 2005; 2: 355.
4. Whithmore WF jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984; 11: 205–220.
5. Tulinius H, Egilsson V, Olafsdottir GH, Sigvaldason H. Risk of prostate, ovarian and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer. *BMJ* 1992; 305: 855–857.
6. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ, Babaian RJ, Newell GR. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol* 1991; 146: 1305–1307.
7. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994; 152: 1484–1487.
8. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797–802.
9. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreton DM, West DW, et al. Prostate cancer relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 652–661.
10. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology*. 1994; 5: 276–282.
11. Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977; 37: 1929–1933.
12. Natarajan N, Murphy GP, Mettlin C. Prostate cancer in blacks. An update from the American College Surgeons' patterns of care studies. *J Surg Oncol* 1989; 40: 232–236.
13. Stamey TA, McNeal JE. Adenocarcinoma of the prostate. In Campbell's urology. Philadelphia: W.B. Saunders 1992: 1159–1221.
14. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156–1161.
15. Scardino PT, Shinohara K, Wheeler TM, Carter SS. Staging of prostate cancer. Value of ultrasonography. *Urol Clin North Am* 1989; 16: 713–734.
16. Goncalves F, Šobek M, Bujdák P, Mikloši M. Význam transrektálnej ultrasonografie v diagnostike karcinómu prostaty. *Lek Obz* 1993: 219–223.
17. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Bass RB, Terry WJ. Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J Urol* 1988; 139 (4): 758–761.
18. Watanabe H, Kato, H, Kato T, Morita, M, Tanaka M. Diagnostic application of ultrasonotomography to the prostate. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1968; 59: 273–279.
19. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, Graham E, Echols RM, Whalen E, Kowalsky SF. Single-dose oral ciprofloxacin versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology* 1998; 52: 552–558.
20. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000; 85: 682–685.
21. Shandera KC, Thibault GP, Deshon GE Jr. Efficacy of one dose fluoroquinolone before prostate biopsy. *Urology* 1998; 52: 641–643.
22. Isen K, Kupeli B, Sinik Z, Sozen S, Bozkirli I. Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 491–495.
23. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994; 151: 1571–1574.
24. Jones JS, Zippe CZ. Office-based prostate biopsy. Local Anesthesia and Strategy to improve Cancer Detection. 99th Annual Meeting AUA 2004, Postgrad Course, p. 7.
25. Nash PA, Bruce JE, Indudhara R, Shinohara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996; 155: 607–609.