



### Bisher erschienen sind:

#### Der Urologe A 5/97

- Erstellung von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie urologischer Erkrankungen
- Diagnostik der Infektionen des Urogenitaltraktes
- Therapie von Harnwegsinfektionen
- Therapie der Urogenitaltuberkulose
- Andrologisch bedeutsame Infektionen
- Diagnostik der Infertilität
- Diagnostik und Therapiestandards der Nierentransplantation

#### Der Urologe A 6/97

- Diagnostik des Harnsteinleidens
- Indikation zur Steintherapie
- Techniken der interventionellen und operativen Steintherapie
- Metaphylaxe des Harnsteinleidens

#### Der Urologe A 2/98

- Leitlinien urologischer Betreuung Querschnittgelähmter
- Der frisch Querschnittgelähmte
  - Rehabilitation der Blase bei Querschnittlähmung • Langzeitbetreuung

#### Der Urologe A 2/98

Leitlinien urologischer Betreuung Querschnittgelähmter

#### Der Urologe A 3/98

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Nierenparenchymkarzinoms

#### Der Urologe A 4/98

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms

#### Der Urologe A 5/98

Leitlinien zur Kinderurologie – Teil 1

#### Der Urologe A 6/98

Leitlinien zur Kinderurologie – Teil 2

#### Der Urologe A 1/99

Leitlinien zur Diagnostik von Hodentumoren

#### Der Urologe A 2/99

Leitlinien zur Therapie von Hodentumoren

#### Der Urologe A 3/99

Leitlinien der Deutschen Urologen zur Diagnostik des BPH-Syndroms

#### Im Heft: Der Urologe A 4/99

Leitlinien zur Diagnostik des Prostatakarzinoms

# Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Krebshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Urologie und in Kooperation mit nachstehend angeführten wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren sowie dem Berufsverband Deutscher Urologen

### Herausgeber:

K. Miller, Berlin  
L. Weißbach, Berlin

### für den BDU:

M. Richter-Reichhelm, Berlin  
K. Schalkhäuser, Dorfen

### Experten (für die AUO):

T. Otto, Essen  
H. Rübber, Essen  
M. Wirth, Dresden

### für die DGU:

G. Ludwig, Frankfurt  
K. Stockamp, Ludwigshafen  
J. Thüroff, Mainz

### Berater:

F. Bach, Hamburg  
(Sektion C der Deutschen Krebsgesellschaft)  
C. Fischer, Gießen (Urologie)  
R. Fischer, Köln (Pathologie)  
P. Hermanek, Erlangen (Pathologie)  
K. Höffken, Jena (Internist. Onkologie)  
D. Hölzel, München (Klin. Epidemiologie)  
H. Huland, Hamburg (Urologie)  
D. Jocham, Lübeck (Urologie)  
G. Klöppel, Kiel (Pathologie)  
R.-P. Müller, Köln (Radioonkologie)  
H. Sauer, München (Internist. Onkologie)  
B. Steinke, Rottweil (Internist. Onkologie)

### Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie  
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin  
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie  
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Pathologie  
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie  
Deutsche Röntgengesellschaft

### für den Arbeitskreis Onkologie:

J.-E. Altwein, München  
G. H. Mickisch, Rotterdam

# Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen

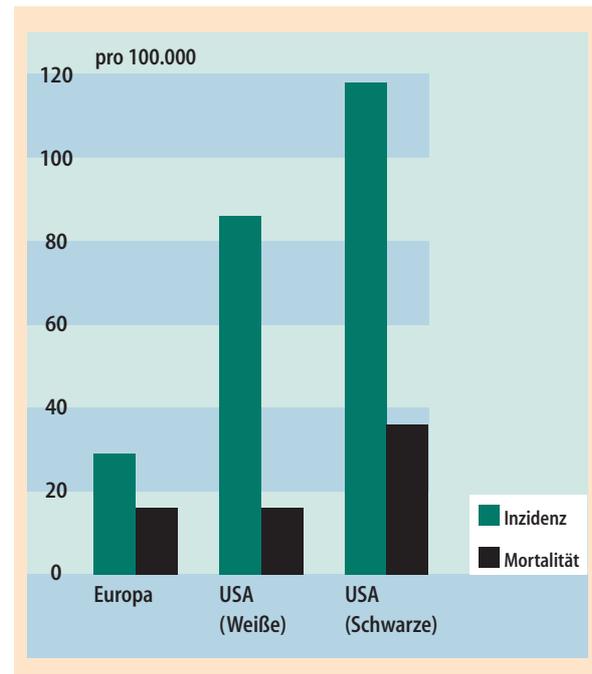
Im Jahre 1995 erkrankten in Deutschland etwa 20.000 Männer an einem Prostatakarzinom (PCA) und etwa ein Drittel dieser Patienten verstarb an dem Tumor. Das PCA ist damit der zweithäufigste Tumor des Mannes in Deutschland. In den USA nimmt er die erste Stelle bei den malignen Erkrankungen ein, ist jedoch in anderen Ländern wie Japan und China (Inzidenz 0,8/100.000) selten. Am höchsten ist die Inzidenz bei den schwarzen Einwohnern der USA mit einer Häufigkeit von 437/100.000. Wie Daten aus den USA zeigen, nimmt die Inzidenz mit dem Alter stark zu. Dort erkrankten z.B. 17/100.000 bei den 50-54jährigen und 459/100.000 bei den 75-79jährigen.

Aufgrund verbesserter Diagnostik und zunehmender Lebenserwartung stieg die Zahl der neu entdeckten PCA/Jahr in den USA zwischen 1979 und 1995 fast um das 4-fache. Einer aktuellen Zusammenstellung von Dickman ist eine in Europa und den USA vergleichbare Mortalität zu entnehmen [36]; demgegenüber sind die Inzidenzen der weißen und vor allem der schwarzen Bevölkerung in den USA deutlich höher (Abb. 1).

Zu den klinisch diagnostizierten Karzinomen gehören auch die sog. inzidentellen PCA, die bei unauffälligem Primärbefund zufällig im Rahmen der histologischen Untersuchung der Präparate nach TUR oder offener Operation wegen BPH gefunden werden und meist gut differenziert sind. Sehr selten ist das sog. okkulte PCA, das bei klinisch unbekanntem Primärtumor aufgrund der histologischen Untersuchung von Metastasen diagnostiziert wird.

Neben den klinisch signifikanten Tumoren kommen in der Prostata sog. latente Tumoren vor, die durch ihr geringes Tumolvolumen und überwiegend gutem Differenzierungsgrad charakterisiert sind. Diese Tumoren werden praktisch nur durch sorgfältige Autopsiestudien entdeckt.

Abb. 1 ► Inzidenz und Mortalität von PCA in Europa und in den USA



Eine familiäre Häufung des PCA's ist belegt [102, 20]; z. B. erkranken Brüder und Söhne betroffener Patienten dreimal häufiger und 10 Jahre früher an diesem Tumor.

Die durch multivariante Analysen ermittelten unabhängigen Prognosefaktoren für das lokalisierte PCA sind T-Kategorie bzw. Tumolvolumen sowie Malignitätsgrad (siehe „Pathologisch-anatomische Diagnostik“). Beim metastasierten PCA haben die Ausdehnung der Metastasen, Grading, PSA, Alkalische Phosphatase und Hb sowie Testosteron und vor allem PSA-Abfall unter der Therapie prognostische Bedeutung [30] (Tabelle 1).

Für die Therapiewahl ist in der Praxis neben Alter und Allgemeinzustand vor allem das klinische Erkrankungsstadium unter Einschluß von DRU, PSA-Wert und sechs systematischen Stanzien hilfreich. Molekularbiologische Faktoren sind derzeit für eine Therapieentscheidung nicht einsetzbar.

## Diagnostik bei symptomatischen Patienten

Führt der Primärtumor zu einer Obstruktion, so entspricht seine Symptomatik der einer BPH. Die diagnostischen Maßnahmen zum Nachweis bzw. Ausschluß eines PCA's umfassen beim symptomatischen Patienten:

- DRU
- PSA-Bestimmung
- TRUS
- ggf. Biopsie.
- bei positiver Biopsie zusätzlich abdominelle Ultraschalluntersuchung
- und bei geplanter OP: Urogramm.

Das symptomatische PCA ist in der Regel lokal fortgeschritten. Bei Tumoren der peripheren Zone kann bereits durch die DRU der dringende Verdacht auf ein Karzinom ausgesprochen und durch die Biopsie bestätigt werden. Tumoren der Transitionalzone (5%) sind im Frühstadium durch die DRU nicht ohne weiteres zu

Tabelle 1

**Prognostische Faktoren des metastasierten Prostatakarzinoms [33, 88]**

EORTC	nur M1
Leistungsindex	Testosteron
T-Kategorie	alkal. Phosphatase
kardiovaskuläre Erkrankungen	posttherapeut. PSA
M-Kategorie	Symptomenscore
PAP/AP	
Alter	

erfassen. Hier ist vor allem PSA nützlich, um die Indikation zur Biopsie zu stellen.

Die abdominelle Sonographie von Nieren und Blase schließt die Harnstauung aus und bestimmt den Restharn.

Das Ausscheidungsurogramm ist nützlich zur Operationsplanung, um Erkrankungen der oberen Harnwege (Anomalien des Harnleiters) und Auswirkungen des Tumors auf den Harntrakt zu erkennen (Abb. 2).

Bei der Biopsie werden transrektal-ultraschallgesteuert aus jedem Prostata-lappen 3 Stanzzyylinder entnommen („systematische“ oder „Sextanten“-Biopsie). Die Stanzungen von links und rechts sind dem Pathologen getrennt zu übersenden. Zusätzlich werden palpatorisch suspektere Areale unter digitaler Kontrolle und sonographisch auffällige Areale gesondert biopsiert.

Die durch transrektale Feinnadelaspiration gewonnene Zytologie wird vor allem in den skandinavischen Ländern als gleichwertige Alternative zur ultraschallgesteuerten Biopsie angesehen [5]. Abgesehen von einer exakten Entnahme und Aufbereitungstechnik ist es nur bei entsprechender Erfahrung des Zytologen gerechtfertigt, Therapieentscheidungen allein von der Zytologie abhängig zu machen.

### Untersuchungsverfahren zum prätherapeutischen Staging bzw. zur Therapiewahl

Kein klinisches oder bildgebendes Untersuchungsverfahren ist derzeit in der Lage, jede T- und N-Kategorie mit ausreichender Sicherheit zu bestimmen.

#### Primärtumor (T-Kategorie)

##### Notwendige Untersuchungsverfahren

Die Festlegung der T-Kategorie basiert auf der DRU. So wird das PCA der peripheren Zone ermittelt; das der Transi-

Abb. 2 ► Diagnostischer Algorithmus des symptomatischen PCA



tionalzellzone wird nicht erfaßt. Zur pathologisch ermittelten pT-Kategorie besteht in 61% Übereinstimmung [17]. Die DRU erfaßt nicht T<sub>1</sub>, schließt aber T<sub>4</sub> aus.

##### Fallweise nützliche Untersuchungsverfahren

Die TRUS der Prostata korreliert in 37-58% mit der pT-Kategorie [6, 90]; ihre Wertigkeit ist mit der DRU zu vergleichen. Die TRUS vermag aber eine Infiltration der Samenblasen nachzuweisen. Die Höhe des PSA weist auf die Ausdehnung des Primärtumors hin. Huland fand ein mittleres PSA von 9,3 ng/ml bei pT<sub>2</sub> No und 14,8 ng/ml bei pT<sub>3</sub> No-PCA [58]. Die große Streubreite läßt aber keine individuelle Beurteilung der T-Kategorie zu.

#### Regionäre Lymphknotenmetastasen (N-Kategorie)

Die pelvine Lymphadenektomie ist vor Operation oder Radiotherapie zur Beurteilung des regionären Lymphknoten-

status nützlich. Offene und laparoskopische OP-Techniken sind hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit gleichwertig. Die Lymphadenektomie umfaßt das Gebiet der A. iliaca interna und der Fossa obturatoria. Über den Wert von CT oder NMR für das Lymphknoten-Staging gibt es in der Literatur keinen Beleg.

#### Fernmetastasen (M-Kategorie)

Skelettszintigraphie und Röntgen-Thorax schließen hämatogene Metastasen aus. Ein Skelettszintigramm ist bei PSA < 10 ng/ml wegen der geringen Wahrscheinlichkeit von Metastasen nicht erforderlich [80].

#### Früherkennung

Screening-Untersuchungen sind nur in der Altersgruppe der 50-70jährigen zu erwägen, da die Lebenserwartung mindestens 10 Jahre betragen sollte, damit

Tabelle 2

**Positiver Vorhersagewert von DRU und/oder PSA für das PCA [8, 21]**

Patientengruppe	Prozentwert
DRU positiv	21-51 %
PSA ≤ 4 ng/ml	31,5 %
4,1-9,9 ng/ml	26,1 %
≥10 ng/ml	52,9 %
DRU positiv und PSA 4,1-9,9 ng/ml	40,8 %
DRU positiv und PSA ≥10 ng/ml	69,1 %

der Patient von einer lokalen Therapie einen Nutzen hat. Der Einfluß eines Screenings auf die Mortalität ist bis heute nicht bewiesen. Jährliche Untersuchungen sind sinnvoll. Bei familiärer PCA-Belastung sollte das Screening früher beginnen (ab 45 Jahren) und 2x jährlich durchgeführt werden. Die Entdeckungsrate beträgt bei asymptomatischen Männern über 50 Jahren durch DRU 1,0-3,2%, durch PSA 4,6% und durch beide Methoden kombiniert 5,8% [22]. Die Angaben über den positiven Voraussagewert für die DRU weichen stark voneinander ab und gewinnen erst mit den PSA-Werten an Bedeutung. Für

die Kombination aus PSA > 10 ng/ml und positiver DRU beträgt der Vorhersagewert immerhin 70 % (Tabelle 2).

Bei einem PSA-Wert zwischen 4-10 ng/ml ist - bei normaler DRU und unauffälligem TRUS - eine Kontrolle des Wertes nach 4-6 Wochen sinnvoll, da die Spezifität der Untersuchung, z. B. durch eine Entzündung, beeinflusst wird. Bestätigt sich der Wert, ist die Biopsie indiziert. Ist bei Karzinomverdacht die erste Biopsie negativ, rechtfertigt das eine Zweite. Durch sie werden - bei positiver DRU - 19 % zusätzliche Karzinome entdeckt (Gesamtdetektionsrate der Biopsien: 96 %)

(Abb. 3). Bei negativer DRU wird bei der 2. Biopsie zusätzlich die Transitionalzone punktiert, wodurch weitere 10 % Karzinome entdeckt werden [62]. Ob die PSA-Sensitivität bzw. Spezifität durch zusätzliche Parameter wie PSA-Dichte (=PSA-Wert/Prostatagewicht) und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (=PSA-Veränderung/Zeit) verbessert werden kann, wird momentan nicht einheitlich beurteilt. Wird der Anteil des freien PSA am Gesamt-PSA bestimmt, so läßt sich insbesondere im sog. Graubereich (Gesamt-PSA zwischen 2,5 und 10 ng/ml) besser zwischen BPH und PCA unterscheiden. Der Anteil des freien PSA bei PCA-Patienten ist mit ca. 10% signifikant niedriger als bei BPH-Patienten mit ca. 20 % [88]. Ziel ist es, die PSA-Spezifität weiter zu verbessern, um unnötige Biopsien bei BPH-Patienten ohne Senkung der Sensitivität, d.h. der Detektionsrate an PCA zu erreichen.

Altersabhängige PSA-Normwerte haben in großen Serien die Sensitivität und Spezifität nicht verbessern können [26]. Folgender diagnostischer Algorithmus ist sinnvoll (Abb. 3):

- Liegt ein positiver rektaler Tastbefund vor, so erfolgt unabhängig vom PSA-Wert eine weitere Abklärung. Ergibt die TRUS keinen weiteren Aufschluß über den Palpationsbefund (Verkalkung?), wird biopsiert.
- Bei unauffälligem Palpationsbefund und einem PSA von 4-10 ng/ml (Hybridech-Assay) erfolgt eine Laborkontrolle, bei Bestätigung des Wertes eine Biopsie.
- Bei einem PSA > 10 ng/ml wird biopsiert.

## Pathologisch-anatomische Diagnostik

### Histologische Klassifikation

International hat sich eine modifizierte WHO-Klassifikation [31, 54] eingebürgert. Dabei wird zwischen dem organotypischen (gewöhnlichen) Karzinom, dem azinären Adenokarzinom und den seltenen ungewöhnlichen Karzinomen unterschieden. Das azinäre Adenokarzinom geht vom Epithel der Azini und terminalen Gänge aus. Mehr als 95% aller klassifizierten PCA gehören diesem Typ an.

An ungewöhnlichen PCA sind zu erwähnen [113]:

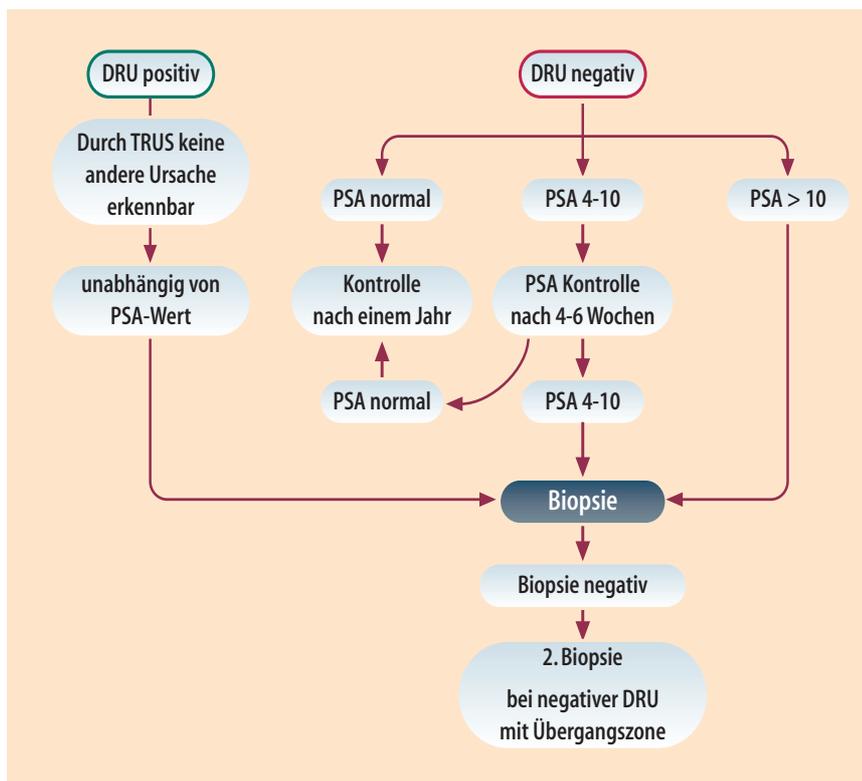


Abb. 3 ▲ Algorithmus zur Früherkennung des PCA (PSA-Werte in ng/ml)

Tabelle 3

**Histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms nach Dhom [34, 35]**

- A. Gewöhnliche Prostatakarzinome
- 1) Karzinome mit uniformem Muster
    - a) Hochdifferenziertes Adenokarzinom
    - b) Wenig differenziertes Adenokarzinom
    - c) Kribriiformes Karzinom
    - d) Undifferenziertes solides Karzinom
  - 2) Karzinome mit pluriformem Muster  
z.B. hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom, kribriiformes und solides Karzinom, kribriiforme Muster in anderen Typen, Karzinome mit mehr als 2 Mustern
- B. Ungewöhnliche und seltene Karzinome
- 1) Muzinöses Adenokarzinom
  - 2) Papillär-duktales Karzinom
  - 3) Adenoid-zystisches Karzinom
  - 4) Karzinoid und kleinzelliges Karzinom
  - 5) Transitionalzellkarzinom (Urothelkarzinom)
  - 6) Plattenepithelkarzinom

Tabelle 4

**Grading des Prostatakarzinoms nach WHO [77]**

- A. Drüsige Differenzierung
- G1: Einfache (kleine oder große) Drüsen, z.T. mit papillären Strukturen
- G2: Verschmolzene Drüsen und kribriiforme Muster
- G3-4: Nur wenig oder abortive Drüsenbildung (fehlt die Drüsenbildung völlig, liegt ein undifferenziertes Karzinom vor)
- B. Kernaplasie (Größe und Gestalt der Kerne, Chromatinverteilung, Nukleolen)
- G1: Gering
- G2: Mäßig
- G3-4: Stark
- C. Gesamtbeurteilung:  
Einordnung in G1, G2 oder G3-4 nach dem ungünstigsten Grad bei A oder B, z.B. Tumor mit drüsiger Differenzierung G1 und Kernaplasie G2 wird definitiv als G2 eingestuft.

- Muzinöses Adenokarzinom: überreichliche extrazelluläre Verschleimung
- Kleinzelliges Karzinom
- Adeno-zystisches Karzinom („adenoid-cystic-like tumor“)
- Basalzellkarzinom
- Undifferenziertes Karzinom: weist an keiner Stelle eine Differenzierung i.S. der genannten Karzinomtypen auf
- ausgehend von den großen Ausführungsgängen:
  - Duktales Adenokarzinom
  - Übergangszellkarzinom
  - Neuroendokrine differenziertes Adenokarzinom/Karzinoid
  - Plattenepithelkarzinom

In Deutschland wird häufig die Dhom-Klassifikation verwendet [35] (Tabelle 3).

In Adenokarzinomen kommen hauptsächlich 3 Zelltypen vor, entweder ausschließlich oder gemischt: helle (kla-

re) Zellen, dunkle Zellen und eosinophile Zellen. Als Teilkomponente können sich auch neuroendokrine Zellen finden; sie erklären die gelegentlichen paraneoplastischen Syndrome und zeigen eine schlechtere Prognose an [49].

**Histologisches Grading**

Die im Vordergrund stehenden azinären Adenokarzinome zeigen große Unterschiede in Struktur und Zytologie und dementsprechend auch unterschiedliches biologisches Verhalten. Zur Erfassung dieser Unterschiede wurden wenigstens 30 unterschiedliche Gradingssysteme publiziert. Entsprechend der organspezifischen Tumordokumentation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [113] können wahlweise das Gradingssystem der WHO (Tabelle 4), das des „Pathologisch-urologischen Arbeitskreises

PCA“ (Tabelle 5) oder das in den USA am weitesten verbreitete und vom College of American Pathologists [54] und von der Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology [7] empfohlene Gleason-System (Tabelle 6) verwendet werden.

Das Grading von Übergangszell- und Plattenepithelkarzinomen erfolgt wie bei anderen Tumorlokalisationen, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome werden als G3-4 eingestuft, für die übrigen seltenen Karzinome kann das Grading unterbleiben.

**Prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN)**

Prä maligne Veränderungen werden heute als prostatische intraepitheliale Neoplasie (PIN) bezeichnet [37, 75, 16]. Das Epithel zeigt innerhalb präexistenter Azini Proliferationen und zytologische Atypien bei intakter Basalmembran. Es wird zwischen PIN von niedrigem und hohem Grad unterschieden. Bei der Low-grade-PIN ist die Basalzellschicht noch intakt, die Epithelien gleichen jenen eines hochdifferenzierten (G1-)Karzinoms. Eine High-grade-PIN wird bei fragmentierter Basalzellschicht und ausgeprägten Atypien (mit prominenten Nukleolen) diagnostiziert. Sie ist bei Patienten unter 60 Jahren in über 80%, bei Älteren in etwa 50% mit einem Karzinom assoziiert [76]. Der Befund einer High-grade-PIN in einer Stanze oder einer TUR erfordert daher seitens des Pathologen eine komplette Aufarbeitung des erhaltenen Untersuchungsmaterials. Ergibt sich dann kein Karzinom, muß der Urologe vor allem bei jüngeren Patienten stets an die Möglichkeit eines Karzinoms in den nicht erreichten Gebieten der Prostata bzw. mit einem erhöhten Risiko zur späteren Karzinomentwicklung rechnen.

**TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung**

Die TNM-Klassifikation für Adenokarzinome ist in Tabelle 7 dargestellt. Für Übergangszellkarzinome der Prostata gilt seit 1997 eine eigene Klassifikation (Tabelle 8), andere Karzinomtypen werden nicht nach TNM klassifiziert.

**Regressionsgrading**

Als Folge von Hormon- und Strahlentherapie zeigen sich in Karzinomen regressiv-

Tabelle 5

**Grading nach Pathologisch-urologischem Arbeitskreis Prostatakarzinom [53]****A. Histologisches Grading**

Histologische Differenzierung		Kernatypen	
Hochdifferenziert - glandulär	0	Gering	0
Wenig differenziert - glandulär	1	Mäßig	1
Kribriform	2	Stark	2
Solid - trabekulär	3		

Summe der Bewertungsziffern	Grading	Subgrading	Prognose
0		1a	günstig
1	G1	1b	günstig
2		2a	günstig
3	G2	2b	ungünstig
4		3a	ungünstig
5	G3	3b	ungünstig

**B. Zytologisches Grading**

Berücksichtigte Kriterien	Bewertungsziffern		
	Gering	Mäßig	Stark
Mittlere Kerngröße	1	2	3
Kerngrößenvariabilität	1	2	3
Mittlere Nukleolengröße	1	2	3
Nukleolenvariabilität (Größe, Form, Zahl)	1	2	3
Zell- und Kerndissoziation	1	2	3
Kernordnung	1	2	3
Summe der Bewertungsziffern	Malignitätsgrad		
6-10	G1		
11-14	G2		
15-18	G3		

ve Veränderungen. Deren Ausmaß kann entweder an histologischem Untersuchungsgut (Stanzbiopsien) [34, 35] oder an zytologischen Präparaten (Saugbiopsien) [13, 14] semiquantitativ beurteilt werden (Tabelle 9 und 10).

**Pathohistologische Begutachtung**

Für die pathohistologische Begutachtung bei PCA liegen Empfehlungen des Cancer Committee des College of American Pathologists [54] und der Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology [7] vor. Beruhend auf diesen Empfehlungen sind in den Tabellen 11-13 die minimal erforderlichen Aussagen der pathohistologischen Begutachtung aufgelistet. Bezüglich eines darüber hinaus gehenden, erweiterten Untersuchungsprogramms siehe Organspezifische Tumordokumentation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren [113].

Tabelle 6

**Grading nach Gleason u. VACURG (1977) bzw. Gleason (1992) [46, 47, 113]**

Vergebene Punkte	Morphologische Kriterien
1	Runde bis ovale gleich große Einzeldrüsen, dicht nebeneinander liegend, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt
2	Etwas weniger uniforme Einzeldrüsen, getrennt durch geringe Mengen von Stroma, weniger scharf begrenzter Tumorrand
3	a) Unregelmäßig große und unregelmäßig gestaltete Drüsen mit gewöhnlich reichlicherem Stroma, gelegentlich auch dicht gelagert, unregelmäßige und unscharfe Tumorgrenze
	b) Papilläre oder kribriforme Strukturen, z.T. in großen gangähnlichen Bildungen
4	a) Große unregelmäßige Epithelbildungen durch Drüsenverschmelzung („fused glands“) sowie verzweigte Drüsen mit unregelmäßiger Infiltration in die Umgebung
	b) Adenokarzinom mit ausgeprägt klarem Zytoplasma ähnlich hellzelligem Adenokarzinomen der Niere
5	a) Scharf begrenzte runde Epithelhaufen mit meist solidem und kribriformem Bau, gewöhnlich mit zentraler Nekrose (komedo-karzinomähnlich)
	b) Unregelmäßig begrenzte Formationen eines undifferenzierten Karzinoms, das nur durch gerade noch erkennbare Drüsenbildung oder Vakuolen (siegelringähnlich) als Adenokarzinom zu identifizieren ist

Beurteilung erfolgt durch Gesamtpunktzahl (sog. Gleason-Score).

**Berechnung der Gesamtpunktzahl:**

- Einheitlich strukturierte Tumoren: Vergebene Punkte nach obiger Tabelle x 2
- Unterschiedlich strukturierte Tumoren: Punkte für überwiegenden Anteil (sog. primäres Grading) + Punkte für Anteil, der zweitgrößte Komponente bildet (sog. sekundäres Grading); wenn bei Stanzbiopsien mehr als 2 unterschiedliche Anteile vorhanden sind, wird für das sekundäre Grading der Anteil mit dem ungünstigsten Anteil benutzt.

Die Gesamtpunktzahl (Score) kann zwischen 2 und 10 liegen. Die Prognose ist günstig bei einem Score bis 6 und ungünstig bei einem Score ab 7.

Tabelle 7

**TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung beim Adenokarzinom der Prostata (UICC 1992, 1997) [111, 112]**

## TNM - Klinische Klassifikation

## T - Primärtumor

4. Aufl. 2. Revision 1992	Definitionen	5. Aufl. 1997
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	TX
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	T0
T1	Tumor weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar	T1
T1a	Zufälliger Befund, ≤ 5% des resezierten Gewebes	T1a
T1b	Zufälliger Befund, > 5% des resezierten Gewebes	T1b
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie	T1c
T2	Tumor begrenzt auf Prostata	T2
T2a	≤ Hälfte eines Lappens	T2a
T2b	> Hälfte eines Lappens	T2b
T2c	Beide Lappen	T2b
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung*)	T3
T3a	Einseitig extrakapsulär, Samenblasen frei	T3a
T3b	Beidseitig extrakapsulär, Samenblasen frei	T3b
T3c	Samenblase(n) befallen	T3b
T4	Tumor fixiert oder mit Infiltration anderer Nachbarstrukturen als Samenblasen	T4**)
T4a	Infiltration von Blasenhalssphinkter externus und/oder Rektum	-
T4b	Infiltration des Levatormuskels oder Fixation an Beckenwand	-

\*) Infiltration des Apex der Prostata oder Infiltration der Prostatakapsel, aber nicht durch diese hindurch in das extrakapsuläre Gewebe gilt als T2 (nicht als T3)

\*\*) T4 wird ab 1997 nicht mehr in T4a und T4b unterteilt

**Literatur**

- Adolfsson J (1995) **Radical prostatectomy, radiotherapy or deferred treatment for localized prostate cancer?** Cancer Surv. 23: 141-148
- Altman GB, Lee CA (1996) **Strontium-89 for treatment of painful bone metastasis from prostate cancer.** Oncol Nurs Forum. 23: 523-527
- Altwein JE, Keuler F (1989) **Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen nach radikaler Prostatektomie.** In: Sommerkamp H, Altwein JE (Hrsg): Prostatakarzinom - Spektrum der kurativen Therapie. Karger, Basel, S. 215-243
- American Urological Association Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel (1995) **Report on the management of clinically localized prostate cancer.** American Urological Association, Baltimore. In: de Vita jr VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds): Cancer. Principles & Practice of Oncology. 5th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia New York, 1997
- Andersson L, Hagmar B, Ljung BM, Skoog L (1993) **Fine needle aspiraton biopsy for diagnosis and follow-up of prostate cancer.** Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. Scand-J Urol Nephrol Suppl. 162: 43-9; discussion 115-127
- Andriole GL, Kavoussi LR, Torrence RJ (1988) **Transrectal ultrasonography in the diagnosis and staging of carcinoma of the prostate.** J Urol 140: 758-760
- Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (1996) **Recommendations for the reporting of resected prostate carcinomas.** Human Pathology 27: 321-323
- Babayan RJ, Dinney CP, Ramirez EI, Evans RB (1993) **Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best.** Urology 41: 421-425
- Bamberger M, Romas NA (1990) **Clinically significant metastatic melanoma of prostate.** Urology 35: 445-447
- Beckert R, Klima M, Altwein JE (1989) **Chemotherapie des Prostatakarzinoms unter palliativer Zielsetzung.** Urology 28: A24
- Bissada NK, Kaczmarek AT (1995) **Complete remission of hormone refractory adenocarcinoma of the prostate in response to withdrawal of diethylstilbestrol.** J Urol 153: 1944-1945
- Blute ML, Zincke H, Farrow GM (1986) **Long-term follow-up of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate.** J Urol 136: 840-843
- Böcking A, Auffermann W (1987) **Cytologic grading of therapy-induced tumor regression in prostatic carcinoma - proposal of a new system.** Diagn Cytopathol 3: 109-111
- Böcking A, Helpap B, Müller H-A, Kastendieck H (1984) **Zytologisches Regressionsgrading des Prostatakarzinoms.** Verh Dtsch Ges Pathol 68: 399
- Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW (1980) **The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 1-9
- Bostwick DG (1995) **High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of prostate cancer.** Cancer 75: 1823-1836
- Boxer RJ, Kaufman JJ, Goodwin JE (1977) **Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1951-1976. A review of 329 patients.** J Urol 117: 208-213
- Boyle ET, Reimann HM, Kramer SA, Kelalis PP, Rainwater LM, Lieber MM (1988) **Embryonal rhabdomyosarcoma of bladder and prostate nuclear DNA paterhens studied by flow cytometry.** J Urol 140, 1119-1121
- Cantrell BB, Deklerk DP, Eggleston JC (1981) **Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: The influence of extent versus grade.** J Urol 125: 516-520
- Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC (1992) **Mendelian inheritance of familial prostate cancer.** Proc Natl Acad Sci USA 89: 3367-3371
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratloff TL, Kavoussi R, Dalkin BL (1994) **Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6.630 men.** J Urol 151: 1283-1290
- Catalona WJ, Smith DS (1994) **5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer.** J Urol 152: 1837-1842

Fortsetzung Tabelle 7

### Regionäre Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind die Lymphknoten des kleinen Beckens, die im wesentlichen den Beckenlymphknoten unter der Bifurkation der Aa. iliaca communes entsprechen. Lateralität beeinflusst die N-Klassifikation nicht.

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden  
 N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen  
 N1 (1997) Regionäre Lymphknotenmetastasen

Nach der 4. Auflage der TNM-Klassifikation wurde zwischen N1, N2 und N3 unterschieden:

- N1 Metastase(n) in solitärem Lymphknoten,  $\leq 2$  cm  
 N2 Metastase(n) in solitärem Lymphknoten,  $> 2$  bis 5 cm, oder in multiplen Lymphknoten,  $\leq 5$  cm  
 N3 Metastase(n) in Lymphknoten,  $> 5$  cm

### M - Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden  
 M0 Keine Fernmetastasen  
 M1 Fernmetastasen  
   M1a Nicht regionäre(r) Lymphknoten  
   M1b Knochen  
   M1c Andere Lokalisation(en)

Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden.

### pTNM - Pathologische Klassifikation

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien

### Stadiengruppierung

4. Auflage, 2. Revision 1992					5. Auflage 1997	
St. 0	1a	N0	M0	G1	St. I	
St. I	T1a	N0	M0	G2, 3-4	St. II lokal begrenzt	
	T1b	N0	M0	jedes G		
	T1c	N0	M0	jedes G		
	T1	N0	M0	jedes G		
St. II	T2	N0	M0	jedes G	St. III lokal fortgeschritten	
St. III	T3	N0	M0	jedes G		
	T4	N0	M0	jedes G		
St. IV	jedes T	N1 bzw. N1-N3	M0	jedes G	St. IV metastasiert (regionäre LK- und/oder Fernmetastasen)	
	jedes T	jedes N	M1	jedes G		

Tabelle 8

**TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung für Übergangszellkarzinome der Prostata (UICC 1997) [112]****TNM Klinische Klassifikation**

<b>T -</b>	<b>Primärtumor</b>
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis pd	Carcinoma in situ, Befall der Prostatagänge
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Stroma der Prostata oder Corpus spongiosum oder periurethrale Muskulatur
T3	Tumor infiltriert Corpus cavernosum oder über Prostatakapsel hinaus oder in Blasenhal (extraprostatasche Ausbreitung)
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarorgane (Infiltration der Harnblase)
<b>N -</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
	Regionäre Lymphknoten sind die inguinalen und die Beckenlymphknoten. Lateralität beeinflusst die N-Klassifikation nicht.
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
N2	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, mehr als 2 cm in größter Ausdehnung, oder in multiplen Lymphknoten
<b>M -</b>	<b>Fernmetastasen</b>
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

**pTNM Pathologische Klassifikation**

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien.

**Stadiengruppierung**

St. Ois	Tis pd	N0	M0
St. I	T1	N0	M0
St. II	T2	N0	M0
St. III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
St. IV	T4	N0, N1	M0
	jedes T	N2	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 9

**Histologisches Regressionsgrading [113]**

Vergebene Punkte	Kriterien
10	Keine Tumorregression: Jeder Tumor vor Therapie (diagnostische Biopsie) erhält ohne Rücksicht auf den histologischen Differenzierungsgrad 10 Punkte. Lassen sich in einer Folgebiopsie gleichfalls keinerlei Regressionen erkennen, werden ebenfalls 10 Punkte vergeben
8	Karzinom noch ausgedehnt nachweisbar, aber wenigstens herdförmig zytologische Merkmale der Regression wie Zytoplasma-vakuolisierung, Kernpyknosen oder Kernvakuolen; keine Mitosen
6	Karzinom ausgedehnt nachweisbar, zytologisch aber erhebliche regressive Veränderungen erkennbar
4	Nur wenige Karzinomreste mit deutlichen regressiven Veränderungen erkennbar
2	Nur winzige und spärliche regressiv veränderte Zellgruppen zu sehen, deren sichere Zuordnung zu einem Prostatakarzinom nur schwierig möglich ist
0	Kein Karzinom nachweisbar
Vergebene Punktezahl	Regressionsgrad
8/10	I Keine oder nur geringe Regression
4/6	II Mäßige Regression
0/2	III Ausgeprägte Regression oder Biopsie ohne Tumornachweis

Tabelle 10

**Zytologisches Regressionsgrading [113]****A. Bewertung des zellulären Regressionsgrades (r)**

		<i>Bewertungsziffer</i>
Zytoplasma:	Keine Veränderung	0
	Vakuolisierung	1
	Ruptur, Reduktion des Zellvolumens	2
Zellkern:	Keine Veränderung	0
	Verkleinerung	1
	Pyknose	2
Nukleolen:	Keine Veränderung	0
	Verkleinerung	1
	Schwund	2
<i>Summe der Bewertungsziffern</i>		<i>Zellulärer Regressionsgrad (r)</i>
0		r 0
1-2		r I
3-4		r II
5-6		r III

**B. Festlegung des Regressionsgrades für den Gesamttumor (R)**

r 0	Keine Regression
r I	Regressionsgrad R I
r II selten (<20%)	Regressionsgrad R II
r II häufig (>80%)	Regressionsgrad R III
r III	

Alle anderen Möglichkeiten: Regressionsgrad RII

Tabelle 11

**Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Prostatastanzbiopsie. Minimalprogramm.****Untersuchungsmaterial**

Zahl der Stenzen: Rechts /\_\_\_/      Links /\_\_\_/      o.n.A. /\_\_\_/

**Histologischer Typ nach WHO (modifiziert)**

- Azinäres Adenokarzinom      8550/3
- Plattenepithelkarzinom      8070/3
- Muzinöses Adenokarzinom      8480/3
- Neuroendokrines differenziertes Adenokarzinom/Karzinoid      8246/3
- Duktales Adenokarzinom      8500/3
- Adenokarzinom o.n.A.      8140/3
- Kleinzelliges Karzinom      8041/3
- Übergangszellkarzinom      8120/3
- Undifferenziertes Karzinom      8020/3

**nach Dhom (Vorhandene Anteile ankreuzen)**

- Gewöhnliches Prostatakarzinom
- Hochdifferenziertes Adenokarzinom
- Kribriformes Karzinom
- Wenig differenziertes Adenokarzinom
- Undifferenziertes solides Karzinom
- Ungewöhnliche/seltene Karzinome**
- Muzinöses Adenokarzinom
- Kleinzelliges Karzinom
- Papillär-duktales Karzinom
- Transitionalzellkarzinom
- Adenoid-zystisches Karzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Karzinoid

**Grading bei Adenokarzinomen**

nach WHO       G1     G2     G3     GX

nach Arbeitskreis Pathologie     G1     G1a     G1b     G2     G2a     G2b     G3     G3a     G3b     GX

nach Gleason      Score /\_\_\_/

**Tumorausbreitung**

Zahl befallener Stenzen:      Rechts /\_\_\_/      Links /\_\_\_/      o.n.A. /\_\_\_/

Prozentualer Tumorbefall bezogen auf alle untersuchten Stenzen      /\_\_\_/ %

Tumornachweis in periprostaticem Binde- und Fettgewebe       Nein       Ja

Tumornachweis in Samenblasen       Nein       Ja

Begleitende High-grade-PIN       Nein       Ja

Im Falle einer vorangegangenen nicht-operativen Therapie: Regressionsgrad       I       II       III       nicht bestimmt

Tabelle 12

**Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Transurethrale Resektion. Minimalprogramm**

Untersuchungsmaterial	Gewicht in g / ____/	
Einbettung	<input type="radio"/> Komplet <input type="radio"/> Selektiv	
Zahl eingebetteter Blöcke / ____/,	Kapseln / ____/,	Späne / ____/

<b>Histologischer Typ nach WHO (modifiziert)</b>		<b>nach Dhom (Vorhandene Anteile ankreuzen)</b>
<input type="radio"/> Azinäres Adenokarzinom	8550/3	<input type="radio"/> Gewöhnliches Prostatakarzinom
<input type="radio"/> Plattenepithelkarzinom	8070/3	<input type="radio"/> Hochdifferenziertes Adenokarzinom
<input type="radio"/> Muzinöses Adenokarzinom	8480/3	<input type="radio"/> Kribriformes Karzinom
<input type="radio"/> Neuroendokrines differenziertes Adenokarzinom/Karzinoid	8246/3	<input type="radio"/> Wenig differenziertes Adenokarzinom
<input type="radio"/> Duktales Adenokarzinom	8500/3	<input type="radio"/> Undifferenziertes solides Karzinom
<input type="radio"/> Adenokarzinom o.n.A.	8140/3	<b>Ungewöhnliche/seltene Karzinome</b>
<input type="radio"/> Kleinzelliges Karzinom	8041/3	<input type="radio"/> Muzinöses Adenokarzinom
<input type="radio"/> Übergangszellkarzinom	8120/3	<input type="radio"/> Kleinzelliges Karzinom
<input type="radio"/> Undifferenziertes Karzinom	8020/3	<input type="radio"/> Papillär-duktales Karzinom
		<input type="radio"/> Transitionalzellkarzinom
		<input type="radio"/> Adenoid-zystisches Karzinom
		<input type="radio"/> Plattenepithelkarzinom
		<input type="radio"/> Karzinoid

**Grading bei Adenokarzinomen**

nach WHO	<input type="radio"/> G1	<input type="radio"/> G2	<input type="radio"/> G3	<input type="radio"/> GX							
nach Arbeitskreis Pathologie	<input type="radio"/> G1	<input type="radio"/> G1a	<input type="radio"/> G1b	<input type="radio"/> G2	<input type="radio"/> G2a	<input type="radio"/> G2b	<input type="radio"/> G3	<input type="radio"/> G3a	<input type="radio"/> G3b	<input type="radio"/> GX	
nach Gleason	Score / ____/										

**Tumorausbreitung**

Prozentualer Tumorbefall bezogen auf untersuchtes Gewebe	<input type="radio"/> 5% oder weniger	<input type="radio"/> mehr als 5%	oder: Angabe in % / ____/
Zahl mikroskopischer Tumorherde	<input type="radio"/> 3 oder weniger	<input type="radio"/> mehr als 3	oder: Angabe der Zahl / ____/
Tumornachweis im periprostatichen Binde- und Fettgewebe	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Tumornachweis in Samenblasen	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Begleitende High-grade-PIN	<input type="radio"/> Nein	<input type="radio"/> Ja	
Im Falle einer vorangegangenen nicht-operativen Therapie			
Regressionsgrad	<input type="radio"/> I	<input type="radio"/> II	<input type="radio"/> III
			<input type="radio"/> nicht bestimmt

Tabelle 13

**Pathohistologische Begutachtung bei Prostatakarzinom/Prostatektomie. Minimalprogramm**

Untersuchungsmaterial	Gewicht der Prostata in g / ____/	
Größe der Prostata in 3 Dimensionen in cm		
Höhe / ____/, / ____/	Breite / ____/, / ____/	Tiefe / ____/, / ____/
Zahl eingebetteter Blöcke vom Primärtumor einschließlich Resektionsränder / ____/, davon Großblöcke / ____/		

<b>Histologischer Typ nach WHO (modifiziert)</b>		<b>nach Dhom (Vorhandene Anteile ankreuzen)</b>
<input type="radio"/> Azinäres Adenokarzinom	8550/3	<input type="radio"/> Gewöhnliches Prostatakarzinom
<input type="radio"/> Plattenepithelkarzinom	8070/3	<input type="radio"/> Hochdifferenziertes Adenokarzinom
<input type="radio"/> Muzinöses Adenokarzinom	8480/3	<input type="radio"/> Kribriformes Karzinom
<input type="radio"/> Neuroendokrines differenziertes Adenokarzinom/Karzinoid	8246/3	<input type="radio"/> Wenig differenziertes Adenokarzinom
<input type="radio"/> Duktales Adenokarzinom	8500/3	<input type="radio"/> Undifferenziertes solides Karzinom
<input type="radio"/> Adenokarzinom o.n.A.	8140/3	<b>Ungewöhnliche/seltene Karzinome</b>
<input type="radio"/> Kleinzelliges Karzinom	8041/3	<input type="radio"/> Muzinöses Adenokarzinom
<input type="radio"/> Übergangszellkarzinom	8120/3	<input type="radio"/> Kleinzelliges Karzinom
<input type="radio"/> Undifferenziertes Karzinom	8020/3	<input type="radio"/> Papillär-duktales Karzinom
		<input type="radio"/> Transitionalzellkarzinom
		<input type="radio"/> Adenoid-zystisches Karzinom
		<input type="radio"/> Plattenepithelkarzinom
		<input type="radio"/> Karzinoid

Fortsetzung Tabelle 13

## Grading bei Adenokarzinomen

nach WHO

 G1  G2  G3  GX

nach Arbeitskreis Pathologie

 G1  G1a  G1b  G2  G2a  G2b  G3  G3a  G3b  GX

nach Gleason

Score /\_\_\_/

## R-Klassifikation

	Tumor	Kein Tumor	Nicht untersucht
Oberflächlich („kapsulär“)			
Posterior	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Postero-lateral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anterior	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apikal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Proximal-vesikal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Distal-urethral	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Lokale Tumorausbreitung

- Ein Lappen, nicht extrakapsulär
- Zwei Lappen, nicht extrakapsulär
- Extrakapsulär, nur periprostatiches Binde- und Fettgewebe
- Extrakapsulär, auch Samenblasen
- Andere Nachbarorgane

Perineuralinvasion

 Nein  Ja

## Regionäre lymphogene Metastasierung

Zahl befallener Lymphknoten /\_\_\_/

Zahl untersuchter Lymphknoten /\_\_\_/

	Tumorfrei	R e c h t s Metastase(n)	Nicht untersucht	Tumorfrei	L i n k s Metastase(n)	Nicht untersucht
Obturatoria-LK	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LK A. iliaca interna	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
LK A. iliaca externa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Präsakrale Lymphknoten:

 Tumorfrei  Metastase(n)  nicht untersucht

Größter Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase (in mm) /\_\_\_/

## pTNM-Klassifikation

y/\_\_\_/pT/\_\_\_/ (m)/\_\_\_/ pN/\_\_\_/ pM/\_\_\_/

Begleitende High-grade-PIN

 Nein  Ja

Im Falle einer vorangegangenen nicht-operativen Therapie

Regressionsgrad

 I  II  III  nicht bestimmt

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ARO</b>	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG	<b>NTCWG</b>	Neutron Therapy Collaborative Working Group
<b>AUO</b>	Arbeitsgemeinschaft Urologischer Onkologie der DKG	<b>PCA</b>	Prostatakarzinom
<b>BPH</b>	Benigne Prostatahyperplasie	<b>PSA</b>	Prostata-spezifisches Antigen
<b>CT</b>	Computertomographie	<b>PIN</b>	Prostatische Intraepitheliale Neoplasie
<b>DES</b>	Diethylstilboestrol	<b>RTOG</b>	Radiation Therapy Oncology Group
<b>DRU</b>	Digitale rektale Untersuchung	<b>TUR</b>	Transurethrale Elektro-Resektion
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer	<b>TRUS</b>	Transrektale Ultraschalluntersuchung
<b>Hb</b>	Hämoglobin	<b>VACURG</b>	Veterans Administration Cooperative Urological Research Group
<b>LH-RH</b>	Luteinizing hormon-releasing hormone	<b>WHO</b>	Weitgesundheitsorganisation

23. Chang A, Yeap B, Blum R, Hahn R (1992) **A double blind randomized study of primary treatment for stage D2 prostate cancer: diethylstilbestrol (DES) versus flutamide (F).** Proc ASCO 11: 202
24. Crawford ED, DeAntoni EP, Ross CA (1996) **The role of prostate-specific antigen in the chemoprevention of prostate cancer.** J Cell Biochem Suppl 25: 149-55
25. Dalesio O (1990) **Complete androgen blockade in prostate cancer. Organizing an overview.** Cancer 66: 1080-1082
26. Dalkin B et al (1995) **Derivation and application of upper limits for prostate specific antigen in men aged 50-74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma.** Brit J Urol 76: 346-350
27. D'Amico AV, Coleman CN (1996) **Role of interstitial radiotherapy in the management of clinically organ-confined prostate cancer: the jury is still out.** J Clin Oncol 14: 304-315
28. Davidson PJ, Van den Ouden D, Schroeder FH (1996) **Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity.** Eur Urol 29: 168-173
29. Denis LJ (1995) **Prostate cancer: a continuum of controversy.** Eur J Cancer 31A: 839-840
30. Denis LJ, Catton PA, Gospodarowicz MK, Murphy GP, Hedlund PO, Mostofi FK (1995) **Prostate Carcinoma.** In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH (1995) Prognostic Factors in Cancer. Springer Berlin-Heidelberg-New York-Tokio
31. Denis LJ, Murphy GP, Schröder FH (1995) **Report of the Consensus Workshop on screening and global strategy for prostate cancer.** Cancer 75: 1187-1209
32. De Ruyscher D, Spaas P, Specenier P (1996) **The treatment of osseous metastases of hormone-refractory prostate cancer with external beam radiotherapy and Strontium-89.** Acta Urol Belg Sep; 64(3): 13-19
33. De Voogt HJ, Suciú S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M (1989) **Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials.** J Urol 141: 883-888
34. Dhom G (1981) **Pathologie des Prostata-Carcinoms.** Verh Dtsch Ges Urol 32:9-16
35. Dhom G (1991) **Pathologie der Prostata.** In: Hendinger CE, Dhom G (Hrsg) (1991): Pathologie des männlichen Genitale (Spezielle Pathologische Anatomie, Bd.21) Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
36. Dickman S (1996) **To screen or not to screen? The prostate cancer question.** Ann Oncol 7: 648-653
37. Drago JR, Mostofi FK, Lee F (1989) **Prostatic intraepithelial neoplasia: significance and correlation with prostatic antigen and transrectal ultrasound.** Urology 34, Suppl: 2-69
38. Eisenberger MA (1987) **A Critical Assessment of the Role of Chemotherapy for Endocrine-Resistant Prostatic Carcinoma.** Urologic Clinics of North America, Vol. 14: 695-706
39. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC (1993) **Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term follow up.** J Urol 150: 135-141
40. Epstein JI, Oesterling JE, Walsh PC (1988) **The volume and anatomical localisation of residual tumor in radical prostatectomy specimens removed for stage A 1 prostate cancer.** J Urol 139: 975-979
41. Ferro MA (1991) **Use of intravenous stilbestrol diphosphonate in patients with prostatic carcinoma refractory to conventional hormonal manipulation.** Urol Clin North Am 18: 139-143
42. Findlay GFG (1984) **Adverse effects of the management of malignant spinal cord compression.** J Neurol Neurosurg Psych 47: 761-768
43. Frazier HA, Robertson, JE, Humphrey PA, Paulson DF (1993) **Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy?** J Urol 149: 516-518
44. Garmatis CJ, Chu FC (1978) **The effectiveness of radiation therapy in the treatment of bone metastases from breast cancer.** Radiology 126:235-7
45. Ghose A, Baxter-Smith DC, Eeles H, Udeshi U, Priestman TJ (1995) **Lymphoma of the prostate treated with radiotherapy.** Clin Oncol R Coll Radiol 7: 134
46. Gleason DF (1992) **Histologic grading of prostate cancer: a perspective.** Human Pathology 23: 273-279
47. Gleason DF and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG) (1977) **Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma.** In: Tannenbaum M (ed) (1977) Urologic pathology. Lea & Febiger, Philadelphia
48. Gomez JL, La Verdiere J, Cusan L, Diamond P, Suburu ER, LaMay M, Kandas B, LaBrie F (1996) **Impact of neoadjuvant and adjuvant anti-androgen therapy associated with curative radiation therapy in early stage prostate cancer: Preliminary report of a randomized study.** J Urol, suppl. 55: abstract 397
49. Graham SD jr, Bostwick DG, Hoisaeter A, Abrahamsen P, Algaba F, di Sant'Agnese A, Mostofi FK, Napalakov P (1992) **Report of the Committee on Staging and Pathology.** Cancer 70, Suppl: 359-361
50. Hanks GE (1988) **More on the uro-oncology research group report of radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of prostate.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 14: 1053-1057
51. Hanks GE, Asbell S, Krall JM (1991) **Outcome of lymphnode dissection negative T1b, T2 (A2, B) prostate cancer treated with external beam radiation therapy (RTOG.77-06).** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 21: 1099-1103
52. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK (1994) **Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases.** Urology 43: 47-51
53. Helpap B, Böcking A, Dhom G, Kastendieck H, Leistschneider W, Müller HA (1985) **Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“.** Pathologie 6: 3-7, 1985 und Urologe A 24: 156-159
54. Henson DE, Hutter RVP, Farrow G for the members of the Cancer Committee (1994) **College of American Pathologists and the Task Force on the Examination of Specimens Removed from Patients with Prostate Cancer Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the prostate gland.** Arch Pathol Lab Med 188: 779-783
55. Horwich A, Waxman J, Schröder FH (1995) **Tumors of the prostate.** In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U (eds) (1995) Oxford textbook of oncology. Oxford Univ Press, Oxford New York Tokyo
56. Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S, Yamold JR (1992) **A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain.** Radiother Oncol Feb; 23(2): 74-78
57. Huland H (1996) **Treatment of localized disease** Committee 7 of the First International Consultation on Prostate Cancer, Monaco, Juni 1996
58. Huland H, Hühner D, Henke RP (1994) **Systematic biopsies and digital rectal examination to identify the nerve-sparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T1, T2, N0 prostatic carcinoma.** Urology 44: 211-214
59. Igel TC, Barrett DM, Segure JW (1987) **Preoperative and postoperative complications from bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy.** J Urol 137:1189-1191
60. Iversen P (1994) **Update of monotherapy trials with new antiandrogen Casodex.** In: G, Khoury S, Chatelain C, Denis L (eds) 4th International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer S.C.I. Jersey, pp 317-323
61. Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L (1991) **Prognostic factors in progression-free survival and corrected survival in patients with advanced prostatic cancer: results from a randomized study comprising 150 patients treated with orchiectomy or estrogens.** J Urol 146: 1327-1333
62. Keetch DW, Catalona W (1995) **Prostatic transition zone biopsies in men with previous negative biopsies and persistently elevated serum prostate specific antigen values.** J Urol 154: 1795-1797
63. Kimura Y, Hamamoto K, Furudate M, Fukuda H, Shishido F, Endo K, Yui N, Kusakabe K, Suzuki K, Kawakami K, Ishii K, Koizumi K, Yokoyama K, Hisada K, Nakagawa T, Kasagi K, Konishi J, Ichiya Y, Masuda K, Nakajo M, Kubo A, Torizuka K (1996) **Effectiveness of the radioactive strontium (<sup>89</sup>Sr) chloride agent, SMS-2P for pain palliation in patients with metastatic bone tumor in phase III multicenter clinical trial.** Kaku-Igaku. Dec; 33(12): 1347-1358
64. Kopecky AA, Laskowski TZ, Scott R Jr (1970) **Radical retropubic prostatectomy in the treatment of prostatic carcinoma.** J Urol 103: 641-644
65. Kühn M, Weißbach L (1994) **Primary therapy of metastatic prostate carcinoma with depot Gnadotropin-releasing hormone analogue Goserelin vs. Estramustine Phosphate.** Urology 43; Suppl. 2: 61-67
66. Laramore GE et al (1993) **Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Final report of a radiation therapy oncology group randomized clinical trial.** Am J Clin Oncol 16:164-167
67. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell So, Shipley WU, Hanks GE, Cox JD, Perez CA, Sause WT, Doggett SR, Rubin P (1991) **Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate. Analysis of RTOG 7506 and 7706.** Int J Radiat Biol Oncol Phys 21:935-939
68. Lee CK, Aeppli DM, Unger J, Boudreau RJ, Levitt SH (1996) **Strontium-89 chloride (Metastron) for palliative treatment of bony metastases. The University of Minnesota experience.** Am J Clin Oncol 19: 102-107
69. Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ (1994) **Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study.** Int J Radiat Oncol Biol Phys 28: 55-65
70. Lightner DJ et al (1990) **Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy.** J Urol 144: 921-926
71. Lund F, Rasmussen F (1988) **Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study.** Br J Urol 61: 140-142
72. Mackenzie AR, Whitmore jr FW, Melamed MR (1968) **Myosarcoma of the bladder and prostate.** Cancer 22: 833-844
73. Marinelli D, Shanberg AM, Tansy LA, Sawyer DE, Syed N, Puthawala A (1992) **Followup prostate biopsy in patients with carcinoma of the prostate treated by <sup>192</sup>Iridium template irradiation plus supplemental external beam radiation.** J Urol. 147: 922-925
74. Montalbetti L, Borri C, Lampertico P, Candiani A, Buizza C, Berini M (1990) **Lymphoma of the prostate: case reports and subject review.** Recent Prog Med 81(10): 666-669
75. Mostofi FK, Price jr EB (1973) **Tumor of the Male Genital System.** Armed Forces Institute of Pathology, Washington: 214

76. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis Ch Jr (1993) **A pathologist's view of prostate carcinoma.** *Cancer* 71: 906-932
77. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH (1980) **Histological typing of prostate tumours.** WHO International Histologica Classification, No.22. WHO, Geneva
78. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM (1994) **National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer.** *J Urol* 152: 1817-1819
79. Neri R, Kassem M (1984) **Biological and clinical properties of antiandrogens.** *Prog Cancer Res Ther* 31: 507-518
80. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC (1993) **The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer.** *JAMA* 269: 57-60
81. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT (1994) **Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer?** *J Urol* 152: 1843-1849
82. Otto T (1997) **Behandlung seltener Tumoren der Prostata.** In: Uro-Onkologie. Hrsg. Rübber H, Springer-Verlag, 2. Aufl., S. 397-399
83. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W (1982) **Radical surgery versus radiotherapy for stage A2 and stage B adenocarcinoma of the prostate.** *J Urol* 128: 502-505
84. Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, Zietman AL, Fuks Z, Lee WR (1993) **Localized carcinoma of the prostate (stages T1b, T1c, T2 and T3): review of management with external beam radiation therapy.** *Cancer* 72: 3156-3173
85. Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Luxton G, Jozef G, Skinner D (1991) **Radiotherapy following radical prostatectomy in patients with adenocarcinoma of the prostate.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21: 949
86. Riccardo B, Alberino D, Fabrizio T, Gino C, Simone A, Guido B, Cesare S (1997) **Free to total prostatic specific antigen ratio as a new diagnostic tool in prostatic carcinoma.** *Anticancer Res* 17(2B): 1297-1301
87. Pilepich MV et al (1995) **Androgen deprivation with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group.** *Urology* 45: 616
88. Pollack A, Zagars GK, Kopplin S (1995) **Radiotherapy and androgen ablation for clinically localized high-risk prostate cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 13-20
89. Reynard JM, Peters TL, Gillatt D (1995) **Prostate-specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer: a multivariable analysis of prostate cancer mortality.** *Br J Urol* 75: 507-515
90. Rifkin MD, Zerhoni EA, Gatsornis CA (1990) **Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer.** *N Engl J Med* 323: 621-626
91. Rübber H, Altwein JE (1997) **Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms.** In: Uro-Onkologie. Hrsg. Rübber H, Springer-Verlag, 2. Aufl., S. 360-388
92. Russell KJ, Caplan RJ, Laramore GE, Burnison CM, Maor MH, Taylor ME, Zink S, Davis LW, Griffin TW (1993) **Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: results of a randomized prospective trial.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 47-54
93. Sandler HM, Perez-Tomayo C, Ten Haken RK, Lichter AS (1992) **Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal therapy.** *Radiother Oncol* 23: 53-54
94. Schellhammer PF, El-Mahdi AM (1990) **Local failure and related complications after definitive treatment of carcinoma of the prostate by irradiation or surgery.** *Urol Clin North Am* 17: 835-851
95. Scher HI, Kelly WK (1993) **Flutamide withdrawal syndrome: ist impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer.** *J Clin Oncol* 11: 1566-1572
96. Schmidt JD, Welch MJ (1976) **Sarcoma of the prostate.** *Cancer* 37: 1908-1912
97. Schröder FH (1991) **Hormonal manipulation of prostatic cancer (editorial)** *BMJ* 303: 1489-1490
98. Schug SA, Zech D, Dörr U (1990) **Cancer pain management according to WHO guidelines.** *J Pain Sympt Manag* 5: 27-32
99. Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, Epstein BE (1992) **Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 485-488
100. Soloway MS, DeKernion JB, Gibbons RP (1981) **Comparison of estramustine phosphate and vincristine alone or in combination for patients with advanced hormone-refractory, previously irradiated carcinoma of the prostate.** *J Urol* 125: 664-667
101. Stamey TA, Villers AA, McNeal JA (1990) **Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection.** *J Urol* 143: 1166-1173
102. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC (1990) **Familial history and the risk of prostate cancer.** *The Prostate* 17: 337-347
103. Stromberg J et al (1994) **Improved local control and survival for surgically staged patients with locally advanced prostate cancer treated with up-front low dose rate iridium-192 prostate implantation and external beam irradiation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 67-75
104. Stromberg J, Marlinez A, Gonzalez J, Edmundson G, Ohanian N, Vicini F, Hollander J, Gustafson G, Spencer W, Yan Di (1995) **Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 161-171
105. Studer UE (1995) **Fortgeschrittenes Prostatakarzinom - welche Hormontherapie wann?** *Urologe A*, 34: 361-366
106. Suzuki H, Nakada T, Iijima Y, Kaneko H, Suzuki Y, Ishii N, Onmura Y, Takamizawa A, Saito M (1991) **Malignant lymphoma of the prostate. Report of a case.** *Urol Int* 47: 172-175
107. Syed AM, Puthawala A, Austin P, Cherlow J, Perley J, Tansey L, Shanberg A, Sawyer R, Baghdassarian R, Wachs B (1992) **Temporary iridium-192 implant in the management of carcinoma of the prostate.** *Cancer* 69: 2515-2524
108. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W (1989) **Treatment of Metastatic Prostatic Cancer With Low-Dose Prednisone: Evaluation of Pain and Quality of Life as Pragmatic Indices of Response.** *J Clin Oncol* 7: 590-597
109. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR (1982) **The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by Radiation Therapy Oncology Group.** *Cancer* 50: 893-899
110. Trapasso JG, de Kernion JB, Smith RB, Dorey F (1994) **The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy.** *J Urol* 152: 1821-5
111. UICC (1992) **TNM Classification of malignant tumours.** 4th ed, 2nd revision (Hermanek P, Sobin LH, eds) Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo. Deutsche Übersetzung: UICC (1993) **TNM-Klassifikation maligner Tumoren.** 4. Aufl., 2. Revision (Hermanek P, Scheibe O, Spiessl B, Wagner G, Hrsg). Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
112. UICC (1997) **TNM Classification of malignant tumours.** 5th ed (Sobin LH, Wittekind Ch, eds). John Wiley & Sons, New York. Deutsche Übersetzung: UICC (1997) **TNM-Klassifikation maligner Tumoren.** 5. Aufl. (Wittekind Ch, Wagner G, Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
113. Wagner G, Hermanek P (1995) **Organspezifische Tumordokumentation. ADT Tumordokumentation in Klinik und Praxis.** Band 2. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
114. Walsh PC, Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL (1997) **Long-term results of radiation therapy for isolated PSA elevations following radical prostatectomy.** *J Urol Suppl.* 157: 94, AUA-abstr. 363
115. Walsh PC, Epstein JI, Lowe FC (1987) **Potency following radical prostatectomy with wide unilateral excision of the neurovascular bundle.** *J Urol* 138: 823
116. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (1994) **Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years.** *J Urol* 152: 1831-1836
117. Watanabe K, Hoshi N, Hiraki H, Yamaki T, Tsu-Ura Y, Suzuki T (1995) **Neoplastic endocrine cells in prostatic carcinoma: a case report with immunocytochemical and electron microscopic findings.** *Fukushima J Med Sci* 41: 51-60
118. Weltgesundheitsorganisation (1988) **Therapie tumorbedingter Schmerzen.** In: AV-Kommunikation und Medizin. München
119. Wiegel T (1994) **Stage D1 prostate cancer - equivalent results with radiotherapy and hormonal therapy versus radical prostatectomy, radiotherapy and hormonal therapy?** *Oncol* 17: 586-593
120. Wiegel T, Steiner U, Hinkelbein W (1997) **Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie - Indikationen, Ergebnisse und Nebenwirkungen.** *Strahlenther Oncol.* 173: 309-315
121. Wirth MP, Frohmüller HG (1992) **Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and in the prediction of regional lymph node metastases.** *Eur Urol* 21: 263-268
122. Wirth M, Frohmüller H, Marx F, Bolten M, Theiß M (1997) **Adjuvant antiandrogenic treatment after radical prostatectomy in stage C prostate cancer - preliminary results of a randomized controlled multicenter trial.** *J Urol Suppl.* 157: 335, AUA-abstr. 1308
123. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anschutz MS (1995) **The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 317
124. Zagars-GK; von-Eschenbach-AC; Ayala-AG (1993) **Prognostic factors in prostate cancer. Analysis of 874 patients treated with radiation therapy.** *Cancer* 72: 1709-1725
125. Zietman AL, Edelstein RA, Coen JJ, Babayan RK, Krane RJ (1994) **Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: the influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome.** *Urology* 43: 828-833
126. Zincke H (1989) **Extended experience with surgical treatment of stage D1 adenocarcinoma of prostate. Significant influences of immediate adjuvant hormonal treatment (orchietomy) on outcome.** *Urol* 33: 27-36
127. Zincke H, Utz DC, Taylor WF (1986) **Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression.** *J Urol* 135: 1199-1205