

4 De prostaat

Drs. B.W. Lagerveld

1 Inleiding

De prostaat, ofwel de voorstanderklier, is een typisch orgaan van het genitale systeem en is aanwezig bij alle mannelijke zoogdieren. Alleen bij de mens en de hond omgeeft de prostaat een deel van de urethra. In het menselijk lichaam heeft deze klier naast een endocriene en paracriene, voornamelijk een exocriene functie. In respons op een endocriene stimulus tijdens de foetale ontwikkeling en in de puberteit ondergaat de prostaat een groei. Daarna houdt hij zijn gewicht, om in sommige gevallen vanaf het veertigste levensjaar weer te groeien.

2 Embryologie

De gang van Wolff, ofwel ductus mesonephricus, ontwikkelt zich onder invloed van testosteron tot de epididymis, vas deferens, vesicula seminalis en ductus ejaculatorius en is compleet na de dertiende week van de zwangerschap. De groei en ontwikkeling van de prostaat is vanaf de achtste week afhankelijk van de androgene productie van de foetale testis. Testosteron wordt door het enzym 5-alfareductase omgezet in het intracellulair actieve dihydrotestosteron (DHT). Onder invloed van het DHT groeien, aan de posterieure zijde van de urogenitale sinus, vijf tot zes gepaarde epitheliale knopen uit in het mesenchym om zo de prostaat te vormen. De bovenste paren zijn van mesodermale origine en vormen de binnenste zones van de prostaat. De onderste paren zijn van entodermale oorsprong en vormen de perifere zone van de prostaat. In totaal worden ongeveer veertig tot vijftig ductus gevormd die vertakt uitgroeien en acini vormen. Wanneer het 5-alfareductase ontbreekt, is er sprake van mannelijk pseudohermafroditisme. Deze adolescenten hebben een normale mannelijke musculatuur, normaal ontwikkelde mannelijke externe genitaliën, normale libido en erecties, die testosteronafhankelijk zijn. De prostaat is dan echter rudimentair door het ontbreken van DHT.

3 Morfologie

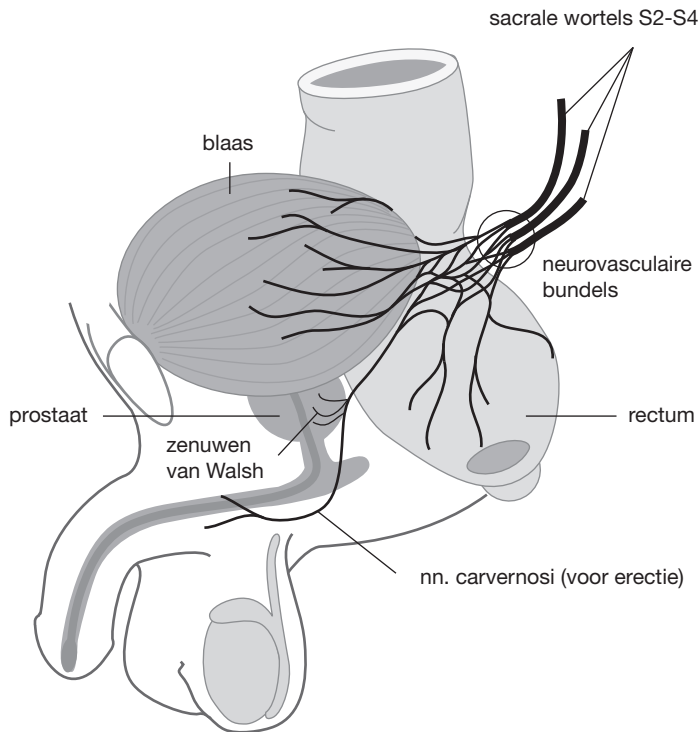
Door zijn ligging speelt de prostaat een grote rol in de pathologie van de lage urinewegen. Om de klinische betekenis te kunnen begrijpen, is inzicht in de relatie van de prostaat met de omgevende organen van essentieel belang.

Anatomie

Bij de mens ligt de prostaat, caudaal van blaas en ventraal van het rectum, onder in het kleine bekken waar het op de bekkenbodemspieren (m. levator ani) rust. Ventraal is hij gefixeerd aan de inferieure zijde van het os pubis door middel van twee puboprostatiche ligamenten. De dorsale zijde ligt voor het rectum en wordt hiervan gescheiden door de rectovesicale fascia. Laterodorsaal is hij gefixeerd via de zogenaamde prostaatpijlers. De basis van de prostaat begint onder de blaas. De overgang van blaas naar prostaat heet blaashals en fungeert als sfincter. De apex is caudaal gelegen. Door de prostaat heen loopt de urethra en het deel van de urethra dat door de prostaat wordt omgeven heet de urethra prostatica. De urethra prostatica loopt niet recht; van distaal gezien maakt de urethra een hoek van ongeveer 35 graden en loopt dus schuin naar voren. In het distale deel van de urethra prostatica bevindt zich de colliculus seminalis of verumontanum. Deze ligt aan de dorsale zijde van de urethra en vormt een heuvelachtige prominentie. In de colliculus seminalis monden de ductus ejaculatorii uit die vanuit craniodorsaal schuin door de prostaat lopen. Tussen de uitmonding van deze ductus ligt de utriculus prostaticus, een flesvormig blaasje als restant van de gangen van Müller. Juist caudaal van de colliculus ligt de extrinsieke sfincter. De prostaat wordt omgeven door een dunne bindweefsellaag die het 'ware' kapsel wordt genoemd. Het 'valse' kapsel aan de buitenzijde wordt gevormd door een condensatie van de endopelviene fascia. Hiertussen loopt een veneuze plexus. Ook lopen hier de neurovasculaire bundels die essentieel zijn voor het verzorgen van de erectiele functie. Die lopen laterodorsaal van de prostaat en verder caudaal hiervan vlak naast de urethra. De vesiculae seminales liggen craniaal van de prostaat en achter de blaas. De vasa deferentia lopen tussen de vesiculae door en monden, apart of na samenkomen met de ductus afkomstig van de vesicula seminalis, uit als ductus ejaculatorii.

Innervatie

De prostaat heeft een autonome innervatie van zowel sympathische (noradrenerge) als parasympathische (cholinerge) zenuwvezels. Sympathisch wordt de prostaat voorzien vanaf de hypogastrische (presacrale) zenuwbanen (Th_{10} - L_2). De parasympathische voorziening loopt vanaf het ruggenmerg via de sacrale segmenten S_2 tot en met S_4 . De autonome zenuwen die de prostaat verzorgen komen van de pelviene plexus en lopen samen met hun vasculaire voorziening. Deze komen van links en rechts en worden de neurovasculaire bundels genoemd (figuur 4.1).



Figuur 4.1

De parasymptische zenuwvoorziening van blaas, vesicula seminalis, prostaat en urethra.

De autonome voorziening via deze bundels verzorgt ook de vesicula seminalis, urethra en corpora cavernosa. De zenuwen waaiëren uit over de prostaat en vertakken zich in het parenchym van de prostaat. Hierin liggen kleine vertakkingen langs de klierbuizen en in het gladde spierweefsel. Parasymptische prikkels stimuleren de secretie van prostaatvocht door de epitheliale cellen, terwijl de sympathische prikkels ervoor zorgen dat het secreet afgegeven wordt aan de urethra, zoals tijdens een ejaculatie. Het prostaatweefsel bevat alfa-adrenerge receptoren, waarvan het subtype alfa-1a het meest voorkomt. De alfa-1a-adrenerge receptoren zijn in belangrijke mate aanwezig in het stromale weefsel, en dus de gladde spiercellen, van de prostaat. Medicijnen die deze receptoren blokkeren, zogenaamde alfa-adrenoreceptorantagonisten ofwel alfablokkers, kunnen worden gebruikt bij mannen die een bemoeilijkte mictie hebben, ofwel prostatisme.

Vascularisatie en lymfedrainage

De arteriële bloedvoorziening komt van een prostatiche tak van de arteria vesicalis inferior, tesamen met takken van de middelste rectale en pudendus-arteriën, die het caudale deel van de prostaat verzorgen. De prostaatvenen vormen een veneuze plexus ventraal van de prostaat gelegen tussen het ware

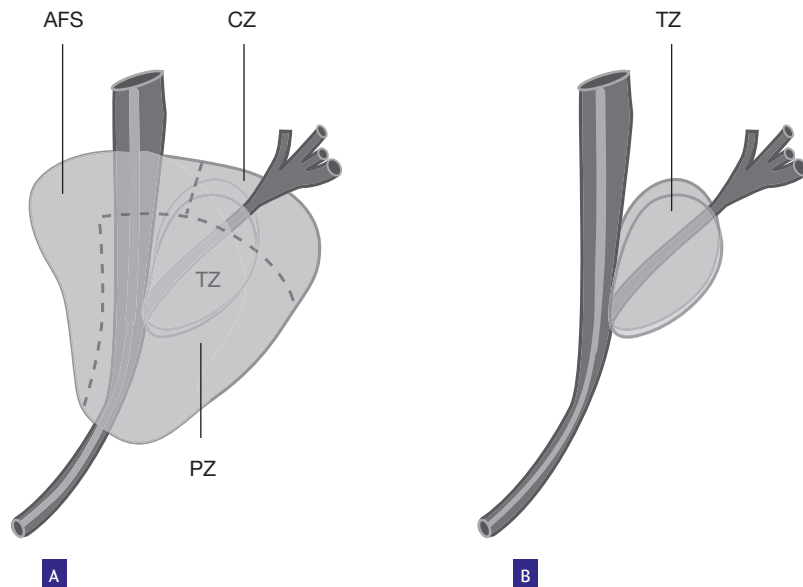
kapsel en het buitenste fibreuze blad. De lymfebanen draineren allereerst naar de pelviene para-iliacale lymfeklierstations. In geval van een klierdissectie voor disseminatieonderzoek bij prostaatacarcinoom worden de klieren uit de fossa obturatoria weggenomen. Deze wordt aan de ventrale zijde begrensd door de vena iliaca externa en aan de achterzijde door de nervus obturatorius.

Histologie

De volwassen prostaat bestaat voor 50% uit stromaweefsel. De acinaire ruimte bedraagt 30% en het epitheliale volume 20%.

De prostaat is ingedeeld in een viertal zones volgens het concept van McNeal (figuur 4.2).

- 1 perifere zone;
- 2 centrale zone;
- 3 overgangszone;
- 4 fibromusculaire zone.



Figuur 4.2

Zones van McNeal. a Zijaanzicht met AFS = anterieur fibromusculair stroma, CZ = centrale zone, PZ = perifere zone. b Ligging van de transitiezone (TZ) ten opzichte van de urethra. Zie ook fig. 17.1.

De fibromusculaire zone vormt het ventrale oppervlak van de prostaat en neemt ongeveer een derde van het totale volume van de prostaat in. Het bestaat voor een groot deel uit gladde spiercellen en bindweefsel. Het glandulaire deel van de prostaat wordt gevormd door de overige drie zones.

De perifere zone neemt ongeveer 70% van het volume van de glandulaire prostaat in. Het vormt het postero-inferieure deel van de prostaat. In deze zone ontstaan 65 tot 70% van de carcinomen.

De centrale zone ligt met zijn basis onder de blaashals en neemt ongeveer 25% van de glandulaire prostaat in. De apex van deze zone loopt tot de colliculus seminalis. Hierdoor lopen de vasa deferentia en uitvoergangen van de vesicula seminalis.

De urethra prostatica wordt omgeven door de transitionele zone of overgangszone die 5 tot 10% van het glandulaire volume uitmaakt. De zone bestaat uit een tweetal lobben. In de transitiezone ontwikkelt zich de benigne prostaathyperplasie terwijl prostatitis en prostaatkanker zich voornamelijk voordoen in de perifere zone.

Epitheel van de glandulaire prostaat

Het ductale en acinaire systeem van de glandulaire prostaat is, behalve aan het begin van de buisjes dicht bij de urethra, bekleed met cilindrische secretiecellen. De urethra prostatica en het begin van de klierbuisjes zijn weer bekleed door epitheel dat histologisch niet verschilt van het epitheel van de blaas. De secretiecellen zijn gescheiden van de basale membraan door basale cellen. Deze zorgen voor de proliferatie van het prostaatepitheel en waarschijnlijk ook voor de ontwikkeling van het prostaatcarcinoom. Deze secretiecellen geven verscheidene stoffen af aan het semen, zoals citroenzuur, zure fosfatase en fibrinolysine, die zorg dragen voor de vloeibaarheid ervan. Ook produceren zij prostaatspecifiek antigeen (PSA) en prostaatzure fosfatase (PAP). Neuro-endocriene cellen, of APUD-cellen (amine-precursor-uptake and decarboxylation cells), liggen verspreid tussen de secretiecellen. Na een neurogene impuls reguleren zij de cellulaire activiteit door secretie van serotonine en hormonale polypeptiden. Neuro-endocriene cellen spelen een belangrijke rol in de regulatie van prostaatkroei en secretieactiviteit.

Stroma van de glandulaire prostaat

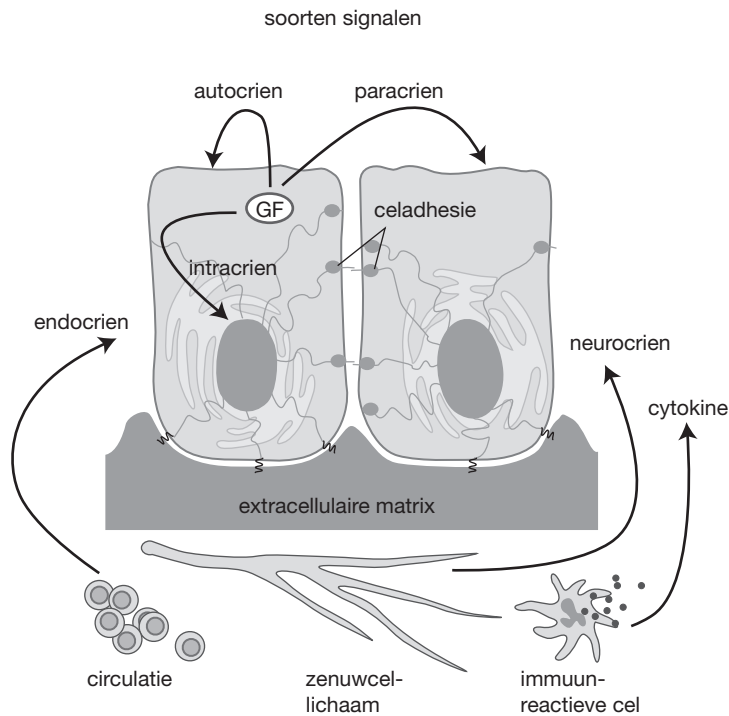
Het prostaatstroma is een mix van cellen, zoals gladde spiercellen en fibroblasten, ingebed in een extracellulaire matrix. Het speelt een intrinsieke inductieve rol in de groei van de prostaat. Dit wordt bereikt door groeifactoren en cytokinen. Andere in het stroma aanwezige cellen zijn zenuw-, endotheliale en bloedgerelateerde cellen (T-lymfocyten). De extracellulaire matrix omgeeft de prostaatcellen en heeft hiermee interacties. Het cellulaire cytoskelet, de plasmamembranen en de matrix vormen een dynamisch complex dat ontwikkeling, gedrag en functie van de prostaat beïnvloedt. De componenten van de matrix bestaan voornamelijk uit glycoproteïnen. De belangrijkste hiervan is het collageen.

Epitheel-stroma-interactie

De ductale gangen van de prostaat zijn bekleed met epitheel en liggen ingebed in een matrix van stromale componenten. De stromale elementen spelen een rol in de functionele activiteit van de epitheliale cellen en omgekeerd. Tussen de epitheliale secretiecellen en het stroma liggen de basale membraan en de basale cellen. Voedingsstoffen, hormonen en andere factoren die er via de bloedcirculatie komen, moeten het stroma passeren om de epitheliale cellen te kunnen bereiken.

4 Functie

Celregulatie vindt plaats op meerdere niveaus door middel van communicatie tussen cellen onderling, groeifactoren, steroïdhormonen en interactie met de extracellulaire matrix (figuur 4.3).



Figuur 4.3

Niveaus van celregulatie in de prostaat. GF = groeifactor.

De exocriene functie van de prostaat bestaat uit het toevoegen van een alkalisch secret aan het ejaculaat. Het draagt ongeveer 25 tot 30% bij aan het totaalvolume van het ejaculaat. De substantie is melkachtig en de bestand-

delen bestaan voornamelijk uit citroenzuur, zure fosfatase, prostaatspecifiek antigeen (PSA), zink, magnesium en andere metalen. Het prostaatvocht fungeert, evenals het vocht uit de vesicula seminalis, als transportmiddel en voedingsmedium voor de spermatozoën.

Men spreekt van een endocriene functie wanneer hormonen worden gesynthetiseerd door een orgaan en via de bloedcirculatie worden getransporteerd naar de doelwitcel. De endocriene factoren die de functie van de prostaat bepalen zijn de androgene hormonen, prolactine en gonadotropinen. Een paracriene functie bestaat wanneer factoren door een cel geproduceerd en afgegeven worden aan de naastliggende cel om een intracellulair biologisch effect te bevorderen. Voorbeelden van deze functie in de prostaat zijn de epidermale groeifactor (EGF) en de fibroblastgroeifactor (FGF).

Een autocriene functie bestaat wanneer een cel een factor maakt en uitscheidt die door receptoren op de celmembraan van dezelfde cel wordt waargenomen en een respons initieert.

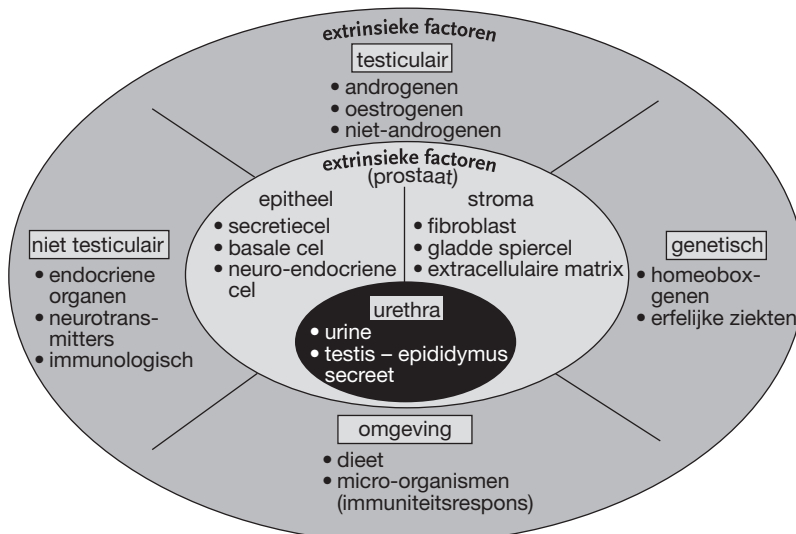
Een intracriene functie is eigenlijk een autocriene functie waarbij de factor niet door de cel wordt uitgescheiden, maar direct binnen de cel een respons oproept.

5 Ontwikkeling en groei

Zowel intrinsieke als extrinsieke factoren spelen een rol bij de groei van de prostaat, zoals bij prostaathyperplasie. De extrinsieke factoren kunnen worden ingedeeld in testiculaire, niet-testiculaire, genetische en milieufactoren. Testiculaire invloeden zijn bijvoorbeeld de androgenen en oestrogenen. Niet-testiculaire factoren komen van andere endocriene organen, neurotransmitters en het immunologisch systeem. Milieufactoren zijn bijvoorbeeld micro-organismen en dieet. De intrinsieke factoren worden bepaald door het epitheel, stroma en de interactie tussen beide. De effecten van extrinsieke factoren op de prostaatgroei komen tot stand na tussenkomst van de intrinsieke factoren (figuur 4.4).

Androgenen

Androgenen spelen een belangrijke rol in de groei en ontwikkeling van de prostaat en dus in de pathogenese van benigne prostaathyperplasie (BPH) en het maligne adenocarcinoom van dit orgaan. Toch neemt de prevalentie van beide aandoeningen toe, vooral vanaf de levensperiode waarin de plasmaspiegels van de androgenen aan het afnemen zijn. De concentratie van het testosteron neemt ongeveer vanaf het 45e levensjaar af. De functionele activiteit van de prostaat is primair afhankelijk van continue concentratie van het testosteron. Totaal wordt ongeveer 6-7 mg testosteron per dag geproduceerd. Hiervan wordt 90 tot 95% gesynthetiseerd door de testiculaire leydigcellen. De overige productie staat onder controle van de bijnier en bestaat uit een directe synthese van door de bijnier geproduceerde androgenen (dehydroepiandrosteron en androsteron) in het vet- en spierweefsel. De testiculaire



Figuur 4.4

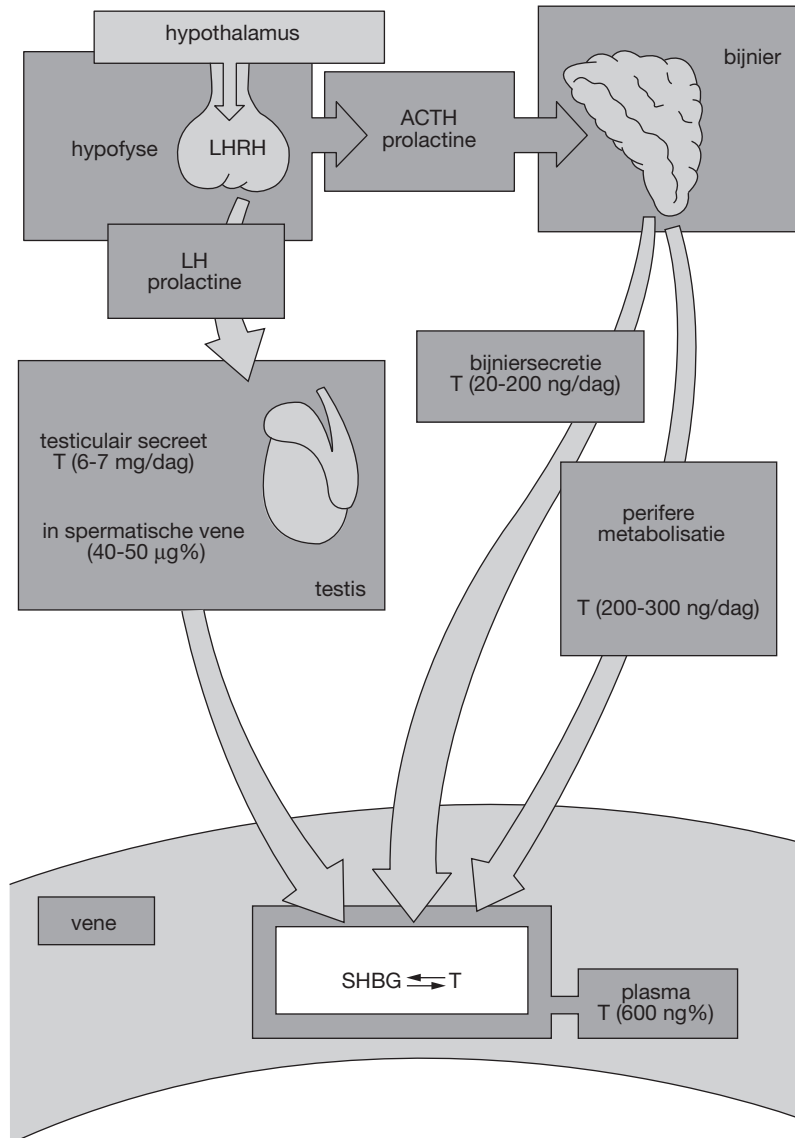
Indeling van extrinsieke en intrinsieke factoren die prostaatgroei kunnen beïnvloeden.

testosteronproductie staat onder controle door negatieve feedbackregulatie van het hypofysaire LH en hypothalamaire LHRH. De secretie van de adrenale androgenen wordt gecontroleerd door het adrenocorticotroop hormoon (ACTH). Het testosteron is voor ongeveer 57% gebonden aan het sex-hormone-binding globuline (SHBG) en voor 40% gebonden aan het serumalbumine. Ongeveer 1% is gebonden aan het corticosteroïdbindend globuline (CBG). Het vrije testosteron, dus 2% van het totale testosteron, is biologisch actief in de doelwitcellen van de prostaat nadat het onder invloed van 5-alfareductase is omgezet in dihydrotestosteron (figuur 4.5). De epitheelcellen en de stromale fibroblasten bezitten dit enzym. De omzetting naar DHT is irreversibel. Het DHT is het belangrijkste androgeen voor de groei en functie van de prostaat. De potentie van DHT is veel groter dan die van het testosteron, omdat het een veel grotere affiniteit (7×) heeft met de androgeenreceptor. Het lagere vrije testosteron in het plasma bij de oudere man is een gevolg van het afnemende aantal leydigcellen en een verminderde respons op het luteïniserend hormoon (LH).

Oestrogenen kunnen door de aanwezigheid van oestrogenreceptoren en het stromaweefsel ook bijdragen aan hyperplastische celgroei.

Groefactoren

Homeostase, dat wil zeggen: het constant blijven van vorm en samenstelling van het prostaatweefsel, wordt bereikt door een evenwicht tussen de biologische effecten van stimulerende en remmende factoren. Wanneer de genen die deze proteïnen coderen overactief zijn of mutaties bevatten, is het mogelijk



Figuur 4.5

Testosteron (T)-productie in de man; LHRH = luteïnizing-hormone-releasing hormone, ACTH = adrenocorticotroop hormoon, T = testosteron, SHBG = sex hormone-binding globulin.

dat een niet-gecontroleerde groei zoals prostaatkanker of BPH ontstaat. Er zijn diverse groeifactoren die invloed hebben op de prostaat. Dit groeiregulatieproces is zeer complex en voor een groot deel nog onbekend. Stimulerende groeifactoren zijn de epidermale groeifactor (bij BPH), de transformerende groeifactor alfa (TGF-alfa), de insulinegelijkende groeifactor (IGF) en de

fibroblastgroefactor (FGF). Remmende groeifactoren zijn de transformerende groeifactoren bèta (TGF-bèta 1-3).

Dieetfactoren

De incidentie van klinische BPH en klinisch manifest prostaatcarcinoom is verschillend voor de westerse en oosterse samenlevingen. Dit suggereert dat dieetcomponenten een rol zouden kunnen spelen. Voeding die rijk is aan vezels, groenten en peulvruchten bevatten zogenaamde zwakke oestrogenen die biologisch werken als antiandrogenen. Sojabonen bevatten isoflavonoiden die ook wel fyto-oestrogenen worden genoemd. De microflora van de maag kan ook precursors omzetten in zogenaamde dieetoestrogenen die worden geabsorbeerd. De zwakke oestrogenen zijn aanwezig onder andere in plasma, urine, prostaatsemen en speeksel en lijken de groei van fibroblasten te kunnen remmen. Ook werken zij als 5-alfareductaseremmers. Vitaminen, zoals A en D, kunnen zich binden met de steroïdreceptoren en prostaatgroei beïnvloeden.

6 Pathologie

De drie voornaamste pathologische processen van de prostaat zijn het carcinoom, benigne prostaathyperplasie en prostatitis.

Benigne prostaathyperplasie

Benigne vergroting van de prostaat (BPH) bestaat uit groei van het epitheliale en fibromusculaire weefsel. BPH zien we voornamelijk in de overgangszone van de prostaat. Ook kunnen zich noduli voordoen in het periurethrale weefsel ter hoogte van de blaashals van de prostaat. Wanneer het nodulaire weefsel in het lumen van de blaas prolabeert, wordt dat de middenkwab genoemd. Zelden wordt nodulaire groei in de perifere zone gevonden. Wanneer er sprake is van fibromusculaire hyperplasie zien we een meer diffuse vergroting zonder duidelijke noduli. Degeneratieve veranderingen als calcificatie en infarcering kunnen worden waargenomen. Doordat de prostaat de urethra omgeeft, kan nodulaire groei leiden tot obstructieve mictieklachten. Er is een zwakke correlatie tussen de grootte van de prostaat en klinische symptomatologie van mictieklachten. De prostaat maakt in de puberteit een groeifase door waarbij zijn gewicht in drie jaar verdubbelt. Vanaf veertigjarige leeftijd kan hyperplastisch weefsel exponentieel gaan groeien met een verdubbelingstijd van 4,5 jaar. Vanaf 55 jaar neemt de snelheid van de groei weer af. De proliferatieve groei van het epitheel en stroma is respectievelijk 9 en 37 maal zo groot bij BPH als bij de normale prostaat.

De prevalentie van histologische BPH is laag vanaf het veerstige levensjaar, maar is 100% bij een man van 90 jaar. De kans op ontwikkeling van klinische BPH is voor een eerstegraadsfamilielid verhoogd en suggereert een erfelijke

factor. Epidemiologische studies hebben geen andere risicofactoren dan alleen de leeftijd kunnen aantonen.

De ontwikkeling van BPH behelst een drietal pathologische vormen: nodulaire formatie, diffuse vergroting van de overgangszone en van peri-urethraal weefsel, en groei van het nodulaire weefsel. Bij mannen onder de 70 jaar is er voornamelijk sprake van diffuse vergroting. Boven de 70 jaar vindt epitheliale proliferatie en expansieve groei van de bestaande noduli plaats. De pathogenese is niet helemaal bekend. Er bestaan verschillende theorieën. De hyperplastische groei zou een gevolg kunnen zijn van toename van het 5-alfareductase of de DHT-concentratie. De ratio tussen het plasmaoestrogenen en het testosteron neemt toe met de leeftijd, wat door de aanwezigheid van meer hormoonreceptoren in het stromaweefsel zou resulteren in een sterkere groei van dit weefsel. Regressie van BPH kan reversibel worden beïnvloed door LHRH-agonisten. Dit suggereert dat de androgene stimulans een belangrijke rol speelt in de pathogenese van BPH.

De ratio tussen het stroma en het epitheel van de prostaat bij mannen met symptomatische BPH is veelal veranderd. De proportie van het stroma is groter. Het is aannemelijk dat dominantie van de stromale dan wel de epitheliale component een therapiekeuze zou kunnen beïnvloeden. Het lijkt dan ook logisch om klinische symptomatische BPH met voornamelijk stromale noduli te behandelen met alfablokkers, terwijl epitheliale noduli voornamelijk zijn te beïnvloeden door afname van de androgene stimulans via LHRH-agonisten, anti-androgenen of 5-alfareductaseremmers. Fibreuze noduli zijn relatief ongevoelig voor medicamenteuze behandeling.

Prostaatacarcinoom

Het prostaatacarcinoom is de meest frequent voorkomende maligniteit in de urologie. Op dit moment is het ook de meest frequente oorzaak van oncologische mortaliteit bij mannen. De incidentie stijgt met het ouder worden van de man. De incidentie bedraagt ongeveer 30 per 100.000 persoonsjaren. De kans op aanwezigheid van een histologisch bewezen prostaatacarcinoom bij een man van 50 jaar is ongeveer 15%, terwijl dit bij een man van 90 jaar nagenoeg 100% is. Er sterven nog altijd meer mannen in het bezit van een asymptomatisch prostaatacarcinoom dan aan de gevolgen van een prostaatacarcinoom. Risicofactoren zijn leeftijd, positieve familiehistorie en negroïde ras. Een vet dieet zou de productie van sekshormonen en daardoor het risico van het krijgen van prostaatkanker beïnvloeden. Dit betekent dat vetoplosbare vitamines als A, D en E ook een verhoogd risico inhouden. Tumorsuppressoren en oncogenen spelen een rol, hoewel hierover tot op heden nog geen volledige duidelijkheid bestaat. Moleculen die de celadhesie bepalen, zoals E-cadherine, worden momenteel onderzocht.

Het prostaatacarcinoom kan histologisch worden ingedeeld in graad van differentiatie. De meeste pathologen gebruiken tegenwoordig echter de gleasonscore. Deze is gebaseerd op het glandulaire groeipatroon van de tumor. De herkende architectonische patronen worden gescoord en ingedeeld van 1 tot en met 5. De gleasonscore van een carcinoom bestaat dan uit de som van

het dominante en het daarnaast meest voorkomende patroon. De score loopt dus van 2 tot en met 10 en is gecorreleerd met de kans op metastasering en overleving. De gleasonscores 2 en 3 zijn goed, 4 tot en met 6 zijn matig en 7 tot en met 10 zijn slecht gedifferentieerd.

Het prostaatcarcinoom ontstaat voor 65 tot 70% in de perifere zone. Het kan ook ontstaan in de overgangszone (25%) of de centrale zone (5%). Aanvankelijk is de groei langzaam, met een celverdubbelingstijd van twee jaar. Lokale extensie van het carcinoom vindt meestal plaats door het kapsel langs de lymfatische banen die uiteindelijk de neurovasculaire bundels volgen. Wanneer een tumor aan één zijde is gelokaliseerd, kan het daarom raadzaam zijn, in het geval van een radicale prostatectomie, de neurovasculaire bundel aan de aangedane zijde niet te sparen. Lokale extensie kan ook plaatsvinden naar de vesicula seminalis. Dit is gecorreleerd aan een slechte prognose. Uiteindelijk kan een tumor de blaasbodem infiltreren en de uitmondungen van de ureters in de blaas afsluiten. Een afsluiting van het rectum wordt weinig gezien. Daarentegen komen obstructieve mictieklachten wel voor, maar pas wanneer het carcinoom over het algemeen al langer bestaat, aangezien het voornamelijk in de perifere zone ontstaat.

Het prostaatcarcinoom metastaseert voornamelijk naar de regionale lymfeklieren en het skelet. De skeletmetastasen zijn osteoblastisch van aard en geven daardoor aanleiding tot pijnklachten. Beenmerginvasie kan aanleiding geven tot een pancytopenie. Longmetastasen komen weinig frequent voor.

Leesadvies

McConnell J, Abrams P, Denis L, Khoury S, Roehrborn C. Male. Lower Urinary Tract Dysfunction – Evaluation and Management. 6th International Consultation on New Developments. In Prostate Cancer and Prostate Diseases. Parijs: Health Publications, 2006.
Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Londen: Taylor & Francis, 2009.

Patiëntenvoorlichting

www.kwfkankerbestrijding.nl