

# Neue Perspektiven für Diagnostik und Therapie beim Prostatakarzinom

Friedrich R. Douwes

## Teil 1: Das Dilemma von Vorsorgeuntersuchung und Biopsie

In dieser zweiteiligen Artikelserie werden neue Aspekte in der Behandlung des Prostatakarzinoms dargestellt und kritisch hinterfragt mit dem Ziel, Kollegen und Patienten zur eingehenden Auseinandersetzung mit den Eigentümlichkeiten dieses Krankheitsbildes zu motivieren. Nur eine sachkundige und ehrliche Beratung des Patienten, gegründet auf eigener klinischer Erfahrung, kann dem Ziel gerecht werden, eine individuelle und optimal auf die jeweiligen Bedürfnisse abgestimmte Behandlung zu finden

In den westlichen Industriestaaten hat sich die Diagnose Prostatakarzinom in den letzten 30 Jahren gehäuft. Es handelt sich hierbei mittlerweile um die zweithäufigste Krebserkrankung (nach Lungenkrebs). Die Suche nach optimalen diagnostischen und therapeutischen Methoden ist in den letzten Jahren stark intensiviert worden und hat auch bereits sichtbare Erfolge gebracht. Ein Blick auf die Statistik macht die Notwendigkeit intensiver Forschungen sichtbar: In den USA wurde zum Beispiel im Jahre 1993 bei rund 165.000 Männern ein Prostatakarzinom diagnostiziert, im Jahre 1996 waren es bereits 320.000 Männer. Eine Verdopplung in so kurzer Zeit! Auch in Deutschland verhält es sich ähnlich.

Der Erkrankungsanstieg wird im Wesentlichen auf die verbesserte Diagnostik mit dem Einsatz des prostataspezifischen Antigens (PSA) zurückgeführt. Da das Prostatakarzinom vor allem bei älteren Männern auftritt und sich die Altersstruktur in den meisten westlichen Industrieländern in Richtung „höheres Lebensalter“ verschiebt, kann davon ausgegangen werden, dass die Inzidenzrate für diesen Krebs des Mannes auch weiterhin ansteigen wird. Das Prostatakarzinom ist daher im Begriff, sich zu einem bedeutenden internationalen Gesundheitsproblem auszuwachsen und enorme finanzielle Mittel für Diagnostik und Therapie zu verschlingen. Wichtig ist daher, die derzeitigen Therapieoptionen und das Dilemma der einzelnen Therapien kritisch zu beleuchten, um den Patienten vor möglichem Schaden zu bewahren.

Die Patienten fordern von ihrem Arzt zu Recht eine sachkundige Auskunft über Vor- und Nachteile der verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. So werden immer häufiger folgende Fragen gestellt: Welcher Wert hat eine re-

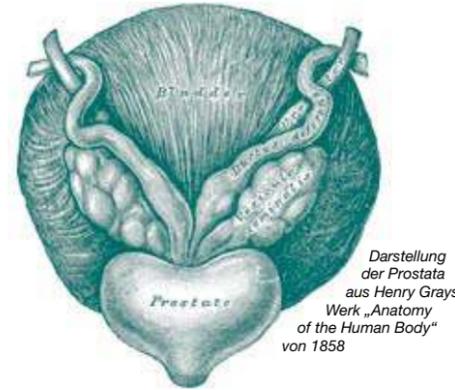
gelmäßige Voruntersuchung durch rektales Abtasten der Prostata und gleichzeitige PSA-Kontrolle für mich? Kann die Biopsie zur Diagnosesicherung vielleicht sogar eine Metastasierung begünstigen? Welche Behandlungsmethode ist die beste für mich? Sollte ich vielleicht zunächst gar nichts tun und abwarten (Watchful Waiting)? Was kann ich selbst tun, um den Verlauf meines Prostatakarzinoms günstig zu beeinflussen?

### Pro und Kontra Vorsorgeuntersuchung (Screening)

Zunehmendes Gesundheitsbewusstsein und spezifische Empfehlungen von Fachgesellschaften haben in jüngster Vergangenheit immer mehr Männer dazu bewegt, zu Vorsorgeuntersuchung für das Prostatakarzinom zu gehen. Dabei wird rektal abgetastet und eine PSA-Kontrolle durchgeführt. In den letzten Jahren hat sich aber nicht nur in den USA, sondern auch in England und Schweden die Einstellung zum Massen-„Screening“ geändert. Die Amerikanische Krebsgesellschaft (American Cancer Society) hat deshalb auch ihre frühere Empfehlung (1) zum „Screening“ von 1997 zurückgezogen. Lediglich die Urologische Gesellschaft (American Urological Association) sowie die Radiologische Gesellschaft (American College of Radiology) in den USA empfehlen Männern über 50, sich einer jährlichen Vorsorgeuntersuchung zu unterziehen. Viele andere Gesundheitsorganisationen, wie z. B. das National Cancer Institute, die WHO, die Internationale Vereinigung gegen Krebs, die U.S. Preventive Service Task Force, die Medical Consensus Conference von Schweden, Frankreich und Kanada, um nur einige zu nennen, haben sich inzwischen sogar gegen ein Massen-„Screening“ ausgesprochen. Dieser Wandel ist nicht zuletzt auch dadurch hervorgerufen worden, dass

bis heute kein Nachweis über eine Lebensverlängerung der Patienten mit Prostatakarzinom durch Früherkennungsmaßnahmen und die daraus abgeleitete anschließende Behandlung (z.B. radikale Operation oder Bestrahlung) erbracht werden konnte. Hinzu kommt der enorme finanzielle Aufwand für die Solidargemeinschaft durch ein Massen-„Screening“, der nicht gerechtfertigt ist, da der gesundheitsfördernde Einfluss einer solchen Maßnahmen für die Gesellschaft, d.h. Senkung der krebisbedingten Mortalität des Prostatakarzinoms, nicht sicher nachzuweisen ist.

Bedeutet dies, dass Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung des Prostatakarzinoms nicht notwendig oder sinnvoll sein können? Nein, auf ein „Screening“ gänzlich zu verzichten, hieße, unverantwortlich zu handeln. Ein Massen-„Screening“ bei jedem vermeintlich gesunden Mann über 50 Jahre ist jedoch gegenwärtig weder praktikabel, noch bezahlbar. Abgrenzen davon sollte man aber alle Patienten mit Blasenentleerungsstörung, oder jene, die wegen einer familiären Belastung ein höheres Risiko zur Erkrankung haben. Hier sollte es der Kompetenz des Arztes überlassen bleiben, ob eine Vorsorgeuntersuchung durchgeführt werden soll oder nicht. Für diese Einstellung spricht, dass erfahrungsgemäß die praktizierte Diagnostik des Prostatakarzinoms unzuverlässig ist, besonders was die Erkennung noch heilbarer Stadien anbetrifft. So haben 30 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen und damit eine verkürzte Lebenszeit (2 – 5). Bei weiteren 30 % ergibt die klinische Untersuchung, dass der Krebs die Kapsel der Prostata durchbrochen hat und damit, unabhängig von allen konventionellen therapeutischen Bemühungen, innerhalb von zehn Jahren metastasieren wird (6,7).



Wenn man sich also allein auf klinische Parameter verlässt, bedeutet dies, dass nur etwa 40 % aller Patienten mit Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine potentiell heilbare Erkrankung haben. Unter diesen 40 % befinden sich mindestens 10 %, bei denen während einer Prostatektomie nur minimaler Krebsbefall entdeckt wird, der für die meisten Experten keine aggressive Behandlung gerechtfertigt hätte.

Somit ergibt sich, dass auf der Basis von ausschließlich klinischen Parametern und unter Verzicht auf „Screening“-Methoden nur etwa 30 % aller Patienten mit Prostatakarzinom echte Kandidaten für eine kurative Behandlung darstellen. Leider wird bei der radikalen Prostatektomie dieser echten Kandidaten noch einmal bei etwa der Hälfte festgestellt, dass eine kurative Behandlung wegen vorher nicht erkannten Befalls ausgeschlossen ist (6 – 8). Gegenwärtig kann man also davon ausgehen, dass nur bei etwa 15 % aller Patienten mit Prostatakarzinom bei klinischer Diagnosestellung eine potentiell heilbare Erkrankung vorliegt. Und selbst unter den wenigen Patienten mit besten Voraussetzungen für eine kurative Behandlung bleibt trotz aggressiver Bestrahlungstherapie oder radikaler Prostatektomie noch eine signifikante krebisbedingte Mortalität nachweisbar (9 – 11). Es wird somit klar, dass eine routinemäßige, rein klinische Diagnostik des Prostatakarzinoms nicht dazu geeignet ist, die Mortalität dieser Erkrankung günstig zu beeinflussen. Vielmehr gilt hier wie auch für andere Neoplasien, dass sich die Mortalität durch vorbeugende Maßnahmen, verbesserte Früherkennung und bessere Therapie senken lässt.

### Diagnostische Testmethoden – DRU, TRUS und Bestimmung des PSA

Wenn unsere Behandlungsverfahren für ein lokalisiertes Prostatakarzinom wirklich effektiv sind, dann ist natürlich eine Früherkennung und damit die mögliche Auswahl einer größeren Zahl von echten Kandidaten für kurative Behandlungen sinnvoll. Eine Voraussetzung für effektive Früherkennung ist das Vorhandensein von geeigneten diagnostischen Tests. Am weitesten verbreitet ist die digitale rektale Untersuchung (DRU), was sicherlich medizinischgeschichtliche als auch ökonomische Gründe hat. Subjektive Beurteilung durch den Untersucher führt zu einer großen Variabilität, was die Erkennungsrate vom Prostatakarzinom mit dieser Methode betrifft. So konnte in größeren Untersuchungsreihen mit einer Sicherheit von 6,3 % bis 50 % (positive predictive value) ein

Prostatakarzinom bei Patienten durch DRU identifiziert werden (12 – 14). Mit der seit etwa einem Jahrzehnt praktizierten transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) können sogar verdächtige Bezirke innerhalb der Prostata sichtbar gemacht werden, die sich dem tastenden Finger entziehen. Man hat berechnet, dass sich durch TRUS die Erkennungsrate des Prostatakarzinoms um den Faktor 1,3 bis 2,0 gegenüber der DRU erhöhen lässt. Durch die Verwendung von Kontrastmittel und einer farbigen Gefäßdarstellung lässt sich die Diagnostik noch wesentlich verfeinern. Zur weiteren Abklärung positiver Tast- oder Schallbefunde werden das rektale MRT mit Spektrographie sowie das Cholin-PET eingesetzt. Schließlich ist die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) zu erwähnen, für das eine Erkennungsrate für das Prostatakarzinom (positive predictive value) von 2,2 % bis 33 % ermittelt wurde (15). Also auch dieser Test hat klare Limits, sowohl in Bezug auf seine Sensitivität als auch Spezifität. So wurde in einer Untersuchung bei etwa 20 % der Patienten mit durch Biopsie nachgewiesenem Prostatakarzinom ein PSA-Wert von < 4.0 ng/ml gefunden (17). Auf der anderen Seite gibt es viele falsche positive Resultate, wenn PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt wird. Die meisten Untersuchungen in dieser Richtung haben ergeben, dass nur etwa ein Drittel der Patienten mit PSA-Werten > 4.0 ng/ml tatsächlich auch ein Karzinom der Prostata haben. Bei der Bewertung des PSA-Wertes sollte man altersspezifische Normalbereiche beachten und nicht mehr die früher generell gebräuchlichen vier Nanogramm pro Milliliter als Obergrenze für den Normalbereich ansetzen.

Besonders problematisch ist der Aussagewert des PSA-Wertes im Bereich von 4.0 bis 10.0 ng/ml, in der so genannten Grauzone. Hier wurden in letzter Zeit verschiedene Versuche unternommen, dem PSA-Wert höhere Aussagekraft zu verleihen. So z. B. durch Bestimmung des „freien“ und „gebundenen“ PSA. Jeder Patient hat ein ganz bestimmtes Verhältnis dieser beiden PSA-Formen im Blut, in Abhängigkeit davon, ob seine PSA-Wert-Erhöhung durch das Prostatakarzinom oder durch die gutartige Hyperplasie hervorgerufen wird. Männer mit Prostatakarzinom neigen dabei zu einem abnorm niedrigen Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA.

Für die verbesserte Beurteilung frühzeitiger Metastasierung sind kürzlich weitere Diagnostikmethoden eingeführt worden: Mit der Cholin-PET ist es möglich, artspezifisch die Ausbreitung der Krankheit zu erkennen. Mit einem



**KLINIK ST. GEORG**  
BAD AIBLING  
**Biomedizinisches Männerzentrum**  
*Ihr Spezialist für Männererkrankungen*



**Hormon-Therapie**  
**Anti-Aging**  
**Prostata-Hyperthermie**  
**Behandlung von Prostataentzündungen, gutartiger Prostatavergrößerung, Prostatakarzinom**  
**Sexualberatung**



**Ärztl. Direktor:**  
**Dr. med. F. R. Douwes**  
**Rosenheimer Straße 6 – 8**  
**D-83043 Bad Aibling**  
**Tel. +49 (0) 80 61/398-412**  
**oder 398-113**  
**WWW.KLINIK-ST-GEORG.DE**  
**INFO@KLINIK-ST-GEORG.DE**

Bluttest, dem RT-PCR-Test, kann man PSA-seziernde Zellen in der Blutbahn entdecken, was ebenfalls für eine metastasierende Erkrankung spricht.

Doch unabhängig davon, wie gut ein effektives „Screening“ bzw. die Früherkennung eines Prostatakarzinoms auch ist, eines wird deutlich: Wir brauchen dringend den Nachweis, dass die Behandlungsmethoden, die zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden, auch wirklich die Sterberate dieser Krankheit verringern. Ein solcher Nachweis ist nur durch prospektive Studien möglich, in denen bei Männern mit Prostatakarzinom, entweder behandelt oder unbehandelt, durch langes follow-up die krebisbedingte und generelle Mortalität bestimmt wird. Solche Untersuchungen sind in Schweden angelaufen und bereits ausgewertet worden. In den USA werden seit 1994 etwa 2.000 Männer in dem so genannten PIVOT-Trial (Prostatectomy Versus Observation for Clinically Localized Carcinoma of the Prostate) (21) randomisiert, um herauszufinden, ob radikale Prostatektomie bei einem auf die Prostata beschränkten Karzinom auch wirklich kurativ ist und damit die krebisbedingte Mortalität für diese Patienten verringern kann. Es sieht aber ganz danach aus, dass eine Prostatektomie die Überlebenszeiten der Patienten nicht verlängern.

Zusammenfassend sollte man daher mit einer Empfehlung zum „Screening“ für das Prostatakarzinom eher zurückhaltend sein. Erst nach sorgfältiger Betrachtung des allgemeinen Gesundheitszustandes des einzelnen Patienten, seines biologischen und chronologischen Alters, seiner generellen Lebenserwartung unter Berücksichtigung aller Begleiterkrankungen, und schließlich sozialer wie auch ökonomischer Faktoren sollte entschieden werden. Wenn dann nach Aufklärung des Patienten gemeinsam entschieden wird, dass eine Vorsorgeuntersuchung in seinem besten Interesse ist, sollte man die digitale rektale Untersuchung durchführen und einen aktuellen PSA-Wert bestimmen und eventuell auch die anderen o.g. weiterführenden diagnostischen Maßnahmen.

### Stanzbiopsie: ja oder nein?

Die Stanzbiopsie der Prostata wird von Schulmedizinern im Allgemeinen dann empfohlen, wenn entweder ein pathologischer Tastbefund bei der DRU oder ein

erhöhter PSA-Wert (> 4,0 ng/ml) im Blut beim Patienten entdeckt werden. Gewöhnlich werden 4 – 6 Gewebszylinder aus der Prostata für die pathologische Beurteilung entnommen. Wie bei jedem anderen Krebs stellt die histologische Bestätigung der Diagnose auch beim Prostatakarzinom eine entscheidende Voraussetzung für die Planung der Behandlungsstrategie dar. Wegen des fehlenden Nachweises der kurativen Wirksamkeit der gegenwärtig praktizierten Behandlungsmethoden macht sich auch in zunehmendem Maße Skepsis bezüglich der Notwendigkeit der Biopsie breit. Wenn man von den unmittelbaren Gefahren der Biopsie, wie Blutung durch Verletzung umliegender Gewebsstrukturen und Infektion einmal absieht, da Antibiotika, Vorbeugung und Ultraschallkontrolle (TRUS) zur korrekten Lage der Biopsienadel diese Komplikationen stark reduziert haben, so bleiben dennoch zwei wichtige Fragen zur Beantwortung offen:

- Schließt ein negatives Biopsieresultat ein Prostatakarzinom aus?

- Kann durch die Biopsie der lokalisierte Krebs der Prostata verstreut werden?

Prinzipiell kann die erste Frage mit ja beantwortet werden. Wenn z.B. die Gewebeprobe aus einem durch 3D-Ultraschall als verdächtig erkannten Bezirk der Prostata entnommen wird, der in Wirklichkeit Prostata-Hyperplasie enthält, und einen halben Zentimeter außerhalb des als verdächtig erkannten Bezirkes ein kleines, noch nicht erkennbares Karzinom wächst, dann ist die Biopsie als diagnostische Maßnahme verfehlt. Eine noch höhere Anzahl solcher falsch negativen Resultate wird man bei der Biopsie mittels so genannter „Fine needle aspiration“-Technik erwarten können, da hier die Führung der Nadel durch bildgebende Verfahren nicht kontrolliert wird und das zelluläre Aspirat schlechter zu interpretieren ist als der Gewebezylinder aus der Stanzbiopsie. Bedenken sollte man auch, dass durch die Biopsie eine Verletzung der Prostata vorgenommen wird, das führt zu Entzündung und zur Freisetzung von Wachstumshormonen, die zur Beschleunigung des lokalen Wachstums des Krebses in der Prostata führen können. Durch die Biopsie werden vorhandene Prostatakarzinome nur in 40 – 60 % gefunden, d.h. in 40 % kann man auch bei Vorliegen eines Karzinoms einen falschen negativen Wert erhalten und dies birgt die Gefahr in sich, dass der Patient sich in falscher Sicherheit wiegt.

Die zweite Frage, ob Biopsien zur Verschleppung von Krebszellen oder gar zur Metastasierung beitragen können, ist weit schwieriger zu beantworten, da keine verlässlichen Untersuchungen vorliegen. Allerdings haben so berühmte Urologen wie Patrick C. Walsh et al bereits 1991 auf die Gefahr der metastatischen Aussiedlung durch Nadel-Biopsie der Prostata hingewiesen (22). Tumoraussaat erfolgt z.B. fast regelmäßig innerhalb des Stanzkanals beim oder nach dem Zurückziehen der Biopsienadel. Im günstigsten Fall bleiben die dabei losgerissenen Krebszellen innerhalb der Prostata kapsel. Man kann sich aber leicht vorstellen, dass Krebszellen durch die Gewebsverletzung und die damit verbundene Blutung, Entzündung und dem Heilungsprozess die Prostata verlassen und entweder im lymphatischen System oder in der Blutbahn enden. Dies wurde vor kurzem auch durch immunzytologische Untersuchungen sowie durch in-situ DNS-Hybrid-Technologie von Polascik et al. (23) bestätigt. Wenn das Immunsystem des Patienten nicht in der Lage ist, solche durch Biopsie freigesetzten Karzinomzellen zu identifizieren und abzutöten, können sich daraus Metastasen entwickeln.

Zurzeit ist also keine endgültige Aussage darüber möglich, wie groß der Einfluss der Biopsie auf die Metastasierung von Prostatakarzinomen ist. Immer mehr aufgeklärte Patienten, die zur Abklärung eines erhöhten PSA-Wertes schließlich in unser Biomedizinisches-Prostata-Zentrum (Klinik St. Georg, Bad Aibling) kommen, lehnen jedoch auf Grund dieser Unsicherheit die Biopsie ab, und wir unterstützen sie dabei, insbesondere dann, wenn sich keine chirurgischen Konsequenzen ergeben würden. Da für eine sichere Diagnose jedoch stets die histologische Begutachtung gefordert wird, befinden sich Patient und Arzt gewissermaßen in einer Zwickmühle. Ein Kompromiss ist dann vielleicht eine engmaschige Kontrolle, die die o.g. Untersuchungen wie TRUS, Cholin-PET, Umstellung des Lebensstils sowie Einleitung einer Primärprävention, durch die nicht nur die körpereigene Abwehr des Patienten verbessert wird, sondern durch Naturstoffe auch eine Redifferenzierung bzw. Abtötung von Krebszellen erreicht werden kann.

Die verbesserte Aussagekraft neuer immunologischer und molekularer Tests (RT-PCR, PCa3) sowie nuklearmedizinische und radiologische Untersuchungsmetho-

den könnten in Zukunft die Stanzbiopsie in speziellen Fällen unnötig machen. Wenn z.B. Prostatakrebszellen RT-PCR-Tests im Patientenblut nachzuweisen sind, der PCa3-mRNA positiv ist und im Cholin-PET ein aktiver Herd in der Prostata oder sonst wo nachweisbar ist, ist eine Stanzbiopsie nicht absolut notwendig. Die Gefahr, einer Metastasierung durch eine Stanzbiopsie Vorschub zu leisten, wird damit ausgeschaltet. Beim PCa3 handelt es sich um einen molekularbiologischen Nachweis von Tumorzellen. Dabei wird die von Prostatazellen gebildete PCa3-mRNA in einer Urinprobe nachgewiesen. Prostatakarzinomzellen exprimieren bis zu 100 ml und mehr PCa3-mRNA als nicht entartete Zellen, daher ist dieser Test in Bezug auf die Dignitätseinschätzung der PSA-Restbestimmung überlegen.

Auch der Nachweis von erhöhten Cholinwerten in der Spektrografie oder eine erhöhte Aufnahme von radioaktivem Cholin in Prostatagewebe können ein Prostatakarzinom nicht nur wahr-

scheinlich machen, sondern auch etwas über seine Lokalisation und Ausdehnung aussagen. Es bestehen also Alternativen zur Biopsie.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Stanzbiopsie nur unter strengster Indikationsstellung durchgeführt werden sollte, da sie möglicherweise eine Metastasierung fördert. Auch Blutung und Infektion als eine unmittelbare Komplikation sind ebenfalls nicht selten.

### Lesen Sie im 2. Teil:

Neue Perspektiven für Diagnostik und Therapie beim Prostatakarzinom: Wegweiser im Behandlungsdschungel

Autor:  
Dr. med. Friedrich R. Douwes  
Klinik St. Georg  
Rosenheimer Str. 6 – 8  
83043 Bad Aibling  
Telefon: 08061-398-0  
Fax: 08061-398-454

### Literatur:

- (1) American Cancer Society. Guidelines for the cancer-related health checkup: Recommendations and rationale. Cancer 1980; 30: 194.
- (2) Crawford ED. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989; 321: 36.
- (3) Scardino PT, Gervasi L, Mata LA. The prognostic significance of the extent of nodal metastasis in prostatic cancer. J Urol 1989; 142: 332.
- (4) Austenfield MS, Davis BE. New concepts in the treatment of stage D1 adenocarcinoma of the prostate. Urol Clin North America 1990; 17: 867.
- (5) Zincke H, Utz D, Thule PI, et al. Treatment options for patients with stage D1 (T0-3,N1-2, Mo) adenocarcinoma of the prostate. Urology 1987; 30: 307.
- (6) Smith J, Haynes T, Middleton R. Impact of external irradiation on local symptoms and survival free of disease in patients with pelvic lymph node metastasis from adenocarcinoma of the prostate. J Urol 1984; 131: 705.
- (7) Menck HR, Garfinkel L, Dodd GD. Preliminary report of the National Cancer Data Base. CA 1991; 41: 7.
- (8) Lepor H, Kimball AW, Walsh PC. Cause-specific actuarial survival analysis: A useful method for reporting survival data in men with clinically localized prostatic cancer: Long term results. J Urol 1989; 141: 82.
- (9) Gibbons R, Correa R, Brannen G, et al. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: Long term results. J Urol 1989; 131: 564.
- (10) McNeal JE, Bostwick DG, Kindrathuck PA et al. Patterns of progression in prostate cancer. Lancet 1986; 1: 60.
- (11) Paulson DF, Moul JW, Walter PJ. Radical prostatectomy for stage T1-2 NO MO prostatic adenocarcinoma, long term results. J Urol 1990; 144: 1180.
- (12) Chodak GW, Schoenberg HW. Progress and problems in screening for carcinoma of the prostate. World J Surg 1989; 13: 60.
- (13) Devonec M, Chapeleau JY, Cathignol D. Comparison of the diagnostic value of sonography and rectal examination in cancer of the prostate. Eur Urol 1988; 14: 189.
- (14) Mueller EJ, Crain TW, Thompson IM, et al. An evaluation of serial digital rectal examinations in screening for prostate cancer. J Urol 1988; 140: 1445.
- (15) Catalona W, Smith D, Ratcliff T, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1156.
- (16) Ellis WJ, Chetner M, Preston S, et al. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum PSA, DRE and TRUS. J Urol 1994; 152: 1520.
- (17) Kirby RS, Christmas TJ, Brawer M. Prostate Cancer. Mosby, Times Mirror International Publishers Limited, 1996, 70ff.
- (18) Kallick J, et al. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSA-T) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSA-D) in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology 1994; 43: 5.
- (19) Sraeli RS, Powell CT, Fair WR, et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. Cancer Res 1993; 53: 227.
- (20) Vesella R, et al. Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR PSA) detects metastatic prostate cancer cells in lymph nodes, blood and potentially in bone marrow using PSA-MRNA as template. J Urology 1994; 151: 5.
- (21) Witt TJ, Brawer MK. Prostate cancer intervention versus observation trial: randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized cancer. J Urol 1994; 152: 1910.
- (22) Bastacky SS, Walsh PC, Epstein JI. Needle biopsy associated tumor tracking of adenocarcinoma of prostate. J Urol 1991; 145: 1003.
- (23) Polascik TJ, Wang ZP, Shue M, et al. Influence of sextant prostate needle biopsy or surgery on the detection and harvest of intact circulating prostate cancer cells. J Urol 1999; 162: 749.



**Andromir**  
von Euronutrador

Kann die  
**Testosteron-**  
**Wirkung**  
auf natürliche Weise steigern

Eine natürliche Methode,  
um den Testosteron-  
spiegel wieder  
anzuheben, kann die  
Hemmung des Enzyms  
„Aromatase“ sein.

**Aromatase-Hemmung**  
Fördert die Vitalität  
und Lebensqualität  
Auch für Männer  
mit Prostataleiden  
geeignet



Wichtig:  
Andromir enthält  
KEIN Testosteron,  
sondern fördert die  
körpereigene Produktion  
und Wirksamkeit dieses  
wichtigen Hormons!

**BESTELLUNG ÜBER:**  
**EURO NUTRADOR B.V.**  
NL-6370 AA Landgraaf  
für Deutschland:  
Tel 0049 (0) 80 61/49 56 09  
Fax 0049 (0) 80 61/49 56 10  
bestellung@euro-nutrador.com