

Kontroversen in Diagnostik und Therapie beim Prostata Krebs 2001

Prof. Dr. Dr. med. habil. Ben L. Pfeifer, Lexington, USA

Zusammenfassung:

Dieser Beitrag ist kein Versuch, eine umfassende Abhandlung über Prostata Krebs zu vermitteln, dazu sind einschlägige Textbücher viel besser geeignet. Hier sollen vielmehr einige Kontroversen und neuere Aspekte in der Diagnostik und Behandlung dieser Krankheit kritisch betrachtet werden, um Ärzte und betroffene Patienten gleichermaßen anzustoßen, sich mit den umstrittenen Problemen dieses Krankheitsbildes auseinander zu setzen. Nur mit Sachkenntnis kann man eine individuell optimierte Betreuung erreichen und das Leiden durch Prostata Krebs verringern. Der Krebs der Vorsteherdrüse ist in den letzten 30 Jahren immer häufiger geworden, und nach dem Lungenkrebs zur zweithäufigsten krebsbedingten Todesursache beim Mann aufgestiegen. Wissenschaftler und Ärzte suchen nach immer besseren Möglichkeiten für Diagnose und Therapie. Eine Ideallösung ist dabei sicherlich noch in weiter Ferne, jedoch werden ständig kleine Teilerfolge errungen, die zum Wohle betroffener Patienten eingesetzt werden können.

Einleitung:

In den westlichen Industriestaaten steigt die Häufigkeit von Prostata Krebs stetig an. In den USA wurden zum Beispiel im Jahre 1993 etwa 165 000 Männer mit Prostata Krebs diagnostiziert, im Jahre 1996 waren es bereits 320 000 Männer. In Deutschland sind die Verhältnisse ähnlich, wenn auch durch die geringere Bevölkerungszahl die absoluten Zahlen niedriger liegen. Der Anstieg in der Häufigkeit wird im wesentlichen als ein Ergebnis einer verbesserten Vorsorgeuntersuchung ("Screening") mittels prostata-spezifischem Antigen (PSA) angesehen. Da Prostata Krebs vor allem ältere Männer trifft und sich die Altersstruktur in den meisten westlichen Industriegesellschaften weiterhin in Richtung höheres Lebensalter verschiebt, wird die Anzahl der Neuerkrankungen für den häufigsten Krebs des Mannes auch weiterhin ansteigen. Es ist somit zu erwarten, daß Prostata Krebs zu einem internationalen Gesundheitsproblem heranwachsen und enorme finanzielle Mittel für Diagnostik und Therapie verschlingen wird. Diese Entwicklung ist mehr als besorgniserregend, da wir gegenwärtig keine Behandlung für diese Erkrankung kennen, von der wir verlässlich wissen, daß sie Heilung herbeiführen kann, Lebensverlängerung bewirkt, oder wenigstens dem Patienten mehr gutes als schlechtes beschert. Mit diesem Hintergrund wird das Dilemma um Prostata Krebs all zu deutlich. Urologen, Radiologen, und Onkologen werden von einer immer besser informierten und kritischen Schar von Patienten gefordert, sachkundig und ohne Voreingenommenheit für ihre Fachrichtung Auskunft über Vor- und Nachteile der verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten zu geben. Dabei werden die folgenden Fragen immer häufiger gestellt: Welchen Wert hat eine regelmäßige Voruntersuchung durch rektales Abtasten der Prostata und gleichzeitige PSA Kontrolle? Kann die Gewebsentnahme (Biopsie) zur Diagnosesicherung vielleicht den Prozeß der Krebsausaat (Metastasierung) begünstigen? Welche Behandlungsmethode ist die beste? Sollte man vielleicht zunächst gar nichts tun und abwarten ("Watchful Waiting")? Was kann sonst noch getan werden, um Prostata Krebs günstig zu beeinflussen? Im Moment haben wir keine abschließenden, wissenschaftlich fundierten Antworten auf diese Fragen. Dieser Beitrag versucht deshalb, durch eine Diskussion von Kontroversen bezüglich Diagnostik und Therapie bei Prostata Krebs wenigstens einen erneuten Denkanstoß all denen zu geben, die sich zum Wohl der Patientengemeinschaft einsetzen.

Pro und Kontra Vorsorgeuntersuchung („Screening“)

In der Vergangenheit haben gewachsenes Gesundheitsbewußtsein, sowie spezifische Empfehlungen von Seiten gesundheitspolitischer Organisationen immer mehr Männer dazu bewogen, sich der so genannten gegen Prostata Krebs zu unterziehen. Dabei können die rektale Abtastung der Vorsteherdrüse und die Bestimmung der PSA - Konzentration im Blut des Patienten oft schon genügend Hinweise für das Vorliegen der Erkrankung erbringen. Beide Methoden sind einfach und relativ kostengünstig und werden deshalb als Vorsorgeuntersuchung bei Männern über 50 oft angewendet. In den USA, wie auch anderswo, hat sich allerdings die Einstellung zum Massen - "Screening" für diese Krankheit in den letzten Jahren

deutlich geändert. So hat z.B. die Amerikanische Krebs Gesellschaft (American Cancer Society) ihre früher ausgesprochene Befürwortung¹ zum "Screening" im Juni 1997 klar zurückgezogen. Heute empfehlen lediglich die Urologische und Radiologische Gesellschaft der Vereinigten Staaten (American Urological Association und American College of Radiology), daß sich Männer über 50 der jährlichen Vorsorgeuntersuchung stellen. Viele andere Gesundheitsorganisationen, wie das Nationale Krebs Institut (National Cancer Institute), die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO), die Internationale Vereinigung gegen Krebs, und die "Medical Consensus Conference" von Schweden, Frankreich und Kanada, um nur einige zu nennen, haben sich inzwischen gegen ein Massen - "Screening" ausgesprochen. Ursachen für diesen Wandel sind der fehlende Nachweis, daß Früherkennung und anschließende Behandlung mittels radikaler Operation oder Bestrahlung zu einer Lebensverlängerung von Patienten mit Prostata Krebs führen. Hinzu kommt der enorme finanzielle Aufwand für die Gesellschaft durch Massen-"Screening". Heißt dies nun, daß Vorsorgeuntersuchung oder Früherkennung von Prostata Krebs nicht notwendig ist? Dieser Meinung bin ich nicht. Es wäre unverantwortlich, die nächsten 10-15 Jahre auf "Screening" verzichten zu wollen, um abzuwarten, ob die gegenwärtig durchgeführten internationalen Studien befriedigende Antworten zu dieser Frage ergeben. Massen-"Screening" im Sinne einer von der Ärzteschaft initiierten Suche nach der Krankheit bei jedem vermeidlich gesunden Mann über 50 Jahre ist jedoch gegenwärtig nicht praktikabel und sicherlich unbezahlbar. Davon abgrenzen müssen wir jedoch das Bestreben zur Früherkennung von Prostata Krebs bei allen Patienten mit Symptomen einer Blasenentleerungsstörung, oder jenen, die aus Sorge einer familiären Vorbelastung mit diesem Krebs und dem damit verbundenen höheren Risiko zur Erkrankung in die Sprechstunde kommen. Für eine sachkundige und verantwortliche Entscheidung in Bezug auf die Vorsorgeuntersuchung ist es zweckmäßig, sich einiger Zusammenhänge und Fakten zu erinnern:

Die klinische Diagnostik von Prostata Krebs ist unzuverlässig in Bezug auf die Auswahl von Patienten mit „heilbarer“ Krebserkrankung. Von allen Patienten, die mit Prostata Krebs zum Arzt kommen, haben etwa 30% zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Metastasen und damit statistisch betrachtet bereits eine verkürzte Lebenszeit²⁻⁵. Bei weiteren 30% dieser Patienten ergibt die klinische Untersuchung, daß der Krebs die Kapsel der Prostata bereits durchbrochen hat und damit, unabhängig von allen therapeutischen Bemühungen, innerhalb von 10 Jahren metastasiert^{6,7}. Beschränkt man sich also allein auf klinische Parameter, bedeutet dies, daß nur etwa bei 40% aller Patienten mit Prostata Krebs eine potentiell heilbare Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegt. Unter diesen 40% sind weitere 10%, bei denen während einfacher Prostatektomie minimaler Krebsbefall entdeckt wird, welcher für die meisten Experten keine aggressive Behandlung rechtfertigt. Somit bleiben auf der Basis ausschließlich klinischer Parametern und unter Verzicht auf andere „Screening“-Methoden nur etwa 30% aller Patienten mit Prostata Krebs „echte Kandidaten“ für eine Behandlung mit heilender Absicht. Leider wird während der Operation (radikale Prostatektomie) dieser „echten Kandidaten“ noch einmal bei etwa der Hälfte festgestellt, daß eine kurative Behandlung wegen vorher nicht erkanntem Krebsbefall außerhalb der Prostata ausgeschlossen ist⁶⁻⁸. Gegenwärtig können wir also davon ausgehen, daß nur etwa 15% aller Patienten mit Prostata Krebs zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose-Stellung eine potentiell heilbare Erkrankung vorliegt. Allerdings ist selbst unter diesen wenigen Patienten mit besten Voraussetzungen für eine kurative Behandlung durch radikale Operation oder Bestrahlung noch eine signifikante krebssbedingte Sterblichkeit (Mortalität) nachweisbar⁹⁻¹¹. Es wird somit klar, daß eine routinemäßige, rein klinische Diagnostik von Prostata Krebs nicht dazu geeignet ist, die Mortalität dieser Erkrankung günstig zu beeinflussen. Vielmehr gilt auch hier, wie für andere Krebserkrankungen, daß sich Mortalität am besten durch eine sinnvolle Kombination von vorbeugenden Maßnahmen mit verbesserter Früherkennung und effektiverer Therapie senken läßt. Wenn unsere Behandlungsverfahren für lokalisierten Prostata Krebs wirklich effektiv sind, dann macht natürlich Früherkennung und damit die mögliche Auswahl einer größeren Zahl von echten Kandidaten für kurative Behandlung Sinn.

Eine Voraussetzung für eine effektive Früherkennung ist das Vorhandensein geeigneter diagnostischer Tests. Am weitesten verbreitet ist die digitale rektale Untersuchung (DRU), die jedoch wegen der subjektiven Beurteilung durch den Untersucher eine größere Variabilität in Bezug auf die Erkennungsrate besitzt. In großen Untersuchungsreihen von Männern mit verdächtigem Tastbefund bei rektaler

Untersuchung wurde Prostata Krebs in 1-25% der Fälle entdeckt, was einer positiven Voraussage-Sicherheit („positive predictive value“) von 6.3-50% entsprach¹²⁻¹⁴. Mittels der seit etwa einem Jahrzehnt praktizierten transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) hat sich die Erkennungsrate von Prostata Krebs um den Faktor 1.3-2.0 gegenüber der DRU erhöhen lassen. Die TRUS Methode kann nämlich auch kleinere, verdächtige Bezirke in der Prostata sichtbar machen, die sich dem tastenden Finger oft entziehen. Allerdings ist die TRUS Methode viel teurer als die Untersuchung mit dem tastenden Finger und nicht ausreichend spezifisch, weshalb sie heute meist nur zur Überwachung bei der Gewebeentnahme (Nadelbiopsie) und zur weiteren Abklärung verdächtiger Tastbefunde eingesetzt wird. Schließlich ist das PSA zu erwähnen, für welches eine allgemeine Erkennungsrate von 2.2% und ein „positive predictive value“ von 33% ermittelt wurde¹⁵. Ein Vergleich der Aussagefähigkeit dieser drei „screening“ Tests hat in den letzten Jahren das PSA deutlich favorisiert¹⁶, jedoch hat auch der PSA-Test Grenzen, sowohl in Bezug auf seine Sensitivität als auch Spezifität. So zeigen etwa 20% der Patienten mit durch Biopsie nachgewiesenem Prostata Krebs PSA Werte <4.0 ng/ml, also im Normalbereich¹⁷. Auf der anderen Seite ergeben sich falsch positive Resultate, wenn PSA zur Früherkennung von Prostata Krebs eingesetzt wird, d.h. nur etwa ein Drittel der Patienten mit PSA Werten >4.0 ng/ml haben tatsächlich auch ein Prostata Karzinom. Bei der Bewertung des PSA Wertes müssen alters-spezifische Normalbereiche (siehe Tabelle 1) beachten werden. Die früher generell gebräuchlichen vier Nanogramm pro Milliliter als Obergrenze für den Normalbereich ansetzen wäre falsch. Problematisch ist auch der Aussagewert des PSA - Spiegel im Bereich von 4.0-10.0 ng/ml, der sogenannten „Grauzone“, welches eine Differenzierung zwischen Krebs, Entzündung und gutartige Wucherung oft unmöglich macht. Hier wurden in letzter Zeit verschiedene Versuche unternommen, dem PSA Wert höhere Aussagekraft zu verleihen. So z.B. kann der PSA-D Wert und auch der PSA-T Wert durch Division des PSA Wertes durch das Prostata Volumen (ermittelt durch TRUS) berechnet werden. Beim PSA-D Wert („D“ steht für „density“) bezieht man sich dabei auf das totale Volumen der Drüse, beim PSA-T Wert lediglich auf die sogenannte Transitionalzone der Prostata, von der man weiß, daß sie im wesentlichen für die gutartige Wucherung der Drüse (Prostatahyperplasie) verantwortlich ist. Der PSA-T Wert soll dabei besser für die Früherkennung von Prostata Krebs sein als der PSA-D Wert¹⁸. Bessere Aussagekraft in der Grauzone läßt sich weiterhin auch durch die Bestimmung des „freien“ und „gebundenen“ PSA erreichen. Jeder Patient hat ein ganz bestimmtes Verhältnis dieser beiden PSA Formen im Blut, u.z. in Abhängigkeit davon, ob die Erhöhung seines PSA Wertes von Prostata Krebs oder der gutartigen Hyperplasie hervorgerufen wird. Patienten mit Prostata Krebs neigen dabei zu einem abnorm niedrigen Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA.

Seit kurzer Zeit werden zwei weitere Testmethoden für eine verbesserte Beurteilung frühzeitiger Metastasierung in den USA und auch teilweise in Europa benutzt. Dies sind der prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) Test¹⁹, welcher von Forschern am Sloan Kettering Cancer Center in New York entwickelte wurde, und die sogenannte Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), die erstmals von Robert Vessella et al²⁰ in diesem Zusammenhang angewendet wurde. Mit dem PSMA - Test kann eine einzige Prostata Krebszelle unter 10 Millionen Blutzellen identifiziert werden. Gesunde Prostatazellen treten normalerweise nicht im Blut auf, weshalb ein positiver PSMA Test eine sehr frühe Erkennung potentieller Metastasierung erlaubt. Der RT-PCR Test ist ein hochempfindliches Instrument zur Identifizierung von PSA-sezernierenden Zellen in der Blutbahn, und kann deshalb ebenfalls zur Früherkennung einer metastasierenden Erkrankung eingesetzt werden. Obwohl beide Tests heute noch nicht zur Routine-Untersuchung vor einer radikalen Prostatektomie gehören, bin ich der Überzeugung, daß für eine verbesserte Auswahl geeigneter Patienten für diese folgenschwere Operation in Zukunft diese Test oder verbesserte Varianten davon unumgänglich werden.

Aus den aufgezeigten Schwierigkeiten, welche ein effektives „Screening“ und die Früherkennung von Prostata Krebs komplizieren, wird eines deutlich: Wir brauchen dringend den Nachweis, daß unsere Behandlungsmethoden für Prostata Krebs auch wirklich die Sterberate dieser Krankheit verringern können. Dazu sind prospektive Studien notwendig, welche die krebsbedingte- und generelle Sterblichkeit bei Männern mit Prostata Krebs mit und ohne Behandlung bestimmen. Erste Fortschritte in dieser Richtung sind zu erkennen: In den USA werden seit 1994 etwa 2000 Männer im sogenannten PIVOT – Trial (Prostatectomy Versus Observation for Clinically Localized Carcinoma of the Prostate)²¹

randomisiert, um herauszufinden, ob radikale Prostatektomie bei einem auf die Prostata beschränktem Karzinom auch wirklich kurativ ist und damit die krebsbedingte Mortalität für diese Patienten verringern kann. In Europa sind ähnliche Untersuchungen in Schweden und Dänemark angelaufen. Allerdings werden wir noch einige Jahre auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen warten müssen. Bis dahin bleibt für Ärzte und Patienten weiterhin eine unbehagliche Unsicherheit bezüglich der Problematik „Screening“ und Behandlung für Prostata Krebs.

Mit einer generellen Empfehlung zum „Screening“ für Prostata Krebs sollte man also sehr vorsichtig 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 unter Einbeziehung sozialer wie auch ökonomischer Faktoren sollte darüber entschieden werden. Erst nach umfassender Aufklärung des Patienten und nur wenn eine Vorsorgeuntersuchung in besten Interesse des Patienten zu sein scheint, sollte man die digitale rektale Untersuchung durchführen und den aktuellen PSA Wert bestimmen.

Stanzbiopsie: Ja oder Nein?

Eine Gewebeentnahme aus der Prostata (Stanzbiopsie) wird im allgemeinen dann empfohlen, wenn entweder ein pathologischer Tastbefund bei der DRU oder ein pathologisch erhöhter PSA Wert im Blut des Patienten entdeckt werden. Der Urologe entnimmt dann gewöhnlich mittels sogenannter Sextantenbiopsie 4-6 Gewebszylinder aus der Prostata, welche nach entsprechender Aufbereitung vom Pathologen beurteilt werden. Die histologische Bestätigung der Diagnose stellt beim Prostata Krebs, wie auch bei jedem anderen Krebs, eine entscheidende Voraussetzung für die Behandlungsstrategie dar. Wegen des fehlenden Nachweises der kurativen Wirksamkeit unserer gegenwärtig verfügbaren Behandlungsmethoden werden allerdings in zunehmendem Maße skeptische Fragen bezüglich „Biopsie“ auftreten, mit denen sich Ärzte und Patienten gleichermaßen auseinandersetzen müssen. Wenn man von den unmittelbaren Gefahren der Stanzbiopsie, 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 drei wichtige Fragen offen: Schließt ein negatives Biopsieresultat Prostata Krebs aus? Kann durch die Biopsie der lokalisierte Krebs der Prostata verstreut werden? Gibt es Alternativen zur Stanzbiopsie für die Diagnosesicherung?

Die erste Frage muß prinzipiell mit „Nein“ beantwortet werden. Wenn z.B. eine Gewebeprobe aus einem „verdächtigen“ Bezirk der Prostata entnommen wird, der in Wirklichkeit gutartige Prostata Hyperplasie enthält, und einen halben Zentimeter neben dem als verdächtig erkannten Bezirke ein kleines, noch nicht erkennbares Karzinom wächst, dann hat die Stanzbiopsie als diagnostische Maßnahme versagt. Die zweite Frage ist schwieriger zu beantworten, da keine verlässlichen Untersuchungen über die Konsequenzen einer möglichen Aussaat von Karzinomzellen durch Biopsie vorliegen. Es gilt allerdings heute als erwiesen, und das haben so berühmte Urologen wie Patrick C. Walsh et al bereits 1991 beschrieben, daß die Nadel-Biopsie der Prostata zur Gefahr einer metastatischen Aussiedlung beiträgt²². Tumoraussaat erfolgt z.B. fast regelmäßig innerhalb des Stanzkanals beim oder nach dem Zurückziehen der Biopsienadel. Im günstigsten Fall bleiben dabei losgerissene Krebszellen innerhalb der Prostatakapsel und werden dort von den Abwehrzellen des Immunsystems erkannt und entsorgt. Allerdings kann man sich leicht vorstellen, daß einige Krebszellen durch die stattfindende Gewebsverletzung und damit verbundene Blutung auch die Prostata verlassen und sich entweder im Lymphsystem ansiedeln oder in der Blutbahn landen. Diese Möglichkeit wurde vor kurzem durch immunzytologische Untersuchungen, sowie durch DNS-Hybrid-Technologie von Polascik et al²³ bestätigt. Solche durch Biopsie freigesetzte Karzinomzellen könnten natürlich Metastasen bilden, wenn das Immunsystem des Patienten nicht in der Lage ist, sie zu identifizieren und abzutöten. Zur Zeit können wir nicht abschätzen, wie groß der Einfluß der Stanzbiopsie auf die Metastasierung von Prostata Krebs ist. Immer mehr „aufgeklärte“ Patienten, die zur Abklärung eines erhöhten PSA Wertes in die urologische Sprechstunde kommen, lehnen jedoch auf Grund dieser Unsicherheit die Biopsie ab. Da für eine Sicherung der Diagnose jedoch die histologische Begutachtung notwendig wird, befinden sich Patient und Arzt in einer schwierigen Lage. Ein Kompromiß könnte vielleicht in dem Versuch gesehen werden, die körpereigene Abwehr des Patienten vor der

Stanzbiopsie durch Anregung der Immunsystems zu erhöhen. Hierzu könnte nach vorheriger Beurteilung der Immunfunktion eine vorbeugende Behandlung mit z.B. Thymus- oder Mistelpräparaten eingeleitet werden. Zusätzlich sollte etwa 2 Wochen vor der geplanten Stanzbiopsie und für etwa 4 Wochen danach PC-SPEs eingenommen werden, da dieses Heilpflanzenpräparat nachweislich Prostata Krebszellen, welche in das Lymphsystem oder die Blutbahn eingetreten sind, abtöten kann (siehe weiter unten). Zur dritten Frage kann man zur Zeit nur spekulieren. Verbesserte Aussagekraft neuer immunologischer und molekularer Tests (PSMA und RT-PCR) könnte in der Zukunft die Stanzbiopsie in speziellen Fällen vielleicht unnötig machen. Wenn z.B. Prostata Krebszellen aus dem Patientenblut durch spezielle Züchtungsverfahren auch zur histologischen Diagnose herangezogen werden könnten, dann wäre die Stanzbiopsie in diesen Fällen nicht notwendig. Auf der anderen Seite könnte bei pathologisch erhöhten PSA Werten ohne Nachweis von Prostata Krebszellen im Blut vielleicht der sogenannte AMAS Test (Anti-Malignin-Antikörper Test) nach Bogoch^{24,25} oder ähnliche Verfahren vor einer geplanten Biopsie, oder bei unklarem Biopsieresultat zur Unterscheidung zwischen Prostata Krebs und Hyperplasie Verwendung finden.

Eine Stanzbiopsie sollte demnach nur unter strengster Indikationsstellung durchgeführt werden, da sie möglicherweise Mikro-Metastasierung fördert. Blutung und Infektion als unmittelbare Komplikationen sind heute eher selten, da Biopsien gewöhnlich unter Antibiotika-Schutz und unter direkter Sicht mittels TRUS erfolgen. Neuere Tests zur Diagnosesicherung könnten die Biopsie in der Zukunft für spezielle Fälle unnötig machen.

Behandlungs-Dschungel:

Keine andere Krebserkrankung kann für sich in Anspruch nehmen, mit so vielen verschiedenen Behandlungsmethoden attackiert zu werden (siehe Tabelle 2), wie der Prostata Krebs. Dabei wissen wir heute nicht, ob auch nur eine dieser Methoden imstande ist, das Leben der Patienten wirksam zu verlängern. Verständlicherweise entstehen daraus größte Schwierigkeiten für Patienten und Ärzte gleichermaßen: Patienten müssen sich oft ohne Sachkenntnis der Vor- und Nachteile für eine bestimmte Behandlungsmethode entscheiden und die Ärzte sind oft befangen und voreingenommen in ihrer Empfehlung. Urologen bestehen z.B. seit Jahren darauf, daß nur die radikale Entfernung der Prostata eine wirklich kurative Behandlung darstellt. Sie verstehen also die Operation als den „Goldstandard“ gegen den alle anderen Behandlungsmethoden zu messen sind. Zu leicht wird dabei vergessen, daß für diese Behauptung bis heute keine Beweise erbracht sind, und möglicherweise die Empfehlung zum operativen Eingriff auch von einer finanziellen Motivation des Urologen beeinflusst wird. In den USA kostet eine solche Operation immerhin zwischen US\$ 20,000 und 30,000 und der Operateur erhält davon einen erheblichen Anteil. Eine ähnliche Voreingenommenheit läßt sich auch bei den Verfechtern anderer Behandlungsverfahren erkennen: So wird der Radiologe Bestrahlung empfohlen und der ganzheitlich orientierte Experte vielleicht von konventionellen Verfahren ganz abraten, um seine „alternativen“ Behandlungen sozusagen an den Mann zu bringen. Betroffene Patienten sind daher gut beraten, eine zweite oder dritte Meinung einzuholen, bevor die Behandlungsrichtung festgelegt wird. Die Zeit, sich sachkundig zu machen, ist eigentlich immer vorhanden, auch wenn Urologe, Radiologe oder Ganzheitsmediziner zur Entscheidung drängen. Eine ausgezeichnete Quelle für Informationen ist das Internet. Kontroversen zum Thema Prostata Krebs werden hier besprochen, neueste Forschungsergebnisse vorgestellt, und Patienten tauschen ihre Erfahrungen im Kampf mit dieser Erkrankung offen aus.

Die heutigen Behandlungsverfahren für Prostata Krebs werden anerkannter Maßen in zwei Gruppen unterteilt: Kurative Verfahren (Ziel: Heilung; Bedingung: Prostata Krebs auf Drüse beschränkt) und palliative Verfahren (Ziel: Linderung von Symptomen bei metastasiertem Prostata Krebs). Als eine Sonderform in der Behandlungsstrategie wird zunehmend auch Beobachten und Abwarten („Watchful Waiting“) für ausgewählte Patienten akzeptiert. Zu den kurativen Behandlungsverfahren für Prostata Krebs zählen die radikale Prostatektomie und Bestrahlung. Obwohl weder für die operative, noch für die Bestrahlungsbehandlung Beweise vorliegen, daß sie im Vergleich zu mehr konservativen Therapien einen zusätzlichen Überlebensvorteil für Betroffene erbringen, stehen diese Verfahren jedoch für die meisten Therapeuten und damit auch für deren Patienten an oberster Stelle in der Wertigkeit. „Watchful Waiting“,

d.h. ohne eingreifende Therapie den Krebs zu beobachten, um vielleicht später beim Auftreten von Symptomen handeln, wird nur ungern von Ärzten und Patienten akzeptiert. Der natürliche Instinkt zwingt Betroffene oft zu sofortigem Handeln, wenn man von der Diagnose „Prostata Krebs“ erfährt. Allerdings ist „Watchful Waiting“ eine von Experten durchaus anerkannte Behandlungsstrategie für sorgsam ausgewählte Prostata Krebs Patienten. Von den USA wissen wir z.B., daß nur einer von acht Männern mit Prostata Krebs an den Folgen der Erkrankung sterben wird. Davon abzuleiten wäre, daß sieben dieser Männer durch die Therapie keinen Vorteil haben, da wir heute noch voraussagen können, welcher der acht Männer eigentlich Behandlung braucht und von der Behandlung profitieren wird. Selbst wenn wir dies wüßten, gibt es keine Garantie dafür, daß die gegenwärtigen Behandlungsmöglichkeiten diesen Mann heilen oder sein Leben verlängern würden. Das Dilemma in Bezug auf Prostata Krebs Behandlung wird an diesem Gedankenspiel sehr deutlich. Dennoch sollen im folgenden ohne Anspruch auf Vollständigkeit Vor- und Nachteile häufig praktizierter Therapien besprochen werden, wobei auf die allgemein anerkannte, aber irreführende Unterteilung in kurative und palliative Maßnahmen verzichtet wird.

Radikale Prostatektomie

Vorbedingungen für eine radikale Operation sind eine gesicherte histologische Diagnose, ein auf die Prostata beschränktes Karzinom (Stadium T1-T2), das Nichtvorhandensein von medizinischen Kontraindikationen, eine voraussichtliche Lebenserwartung des Patienten von mehr als 10 Jahren und ein entsprechend aufgeklärter Patient. Obwohl die operative Technik in den letzten Jahren deutlich verfeinert wurde, ist dieser Eingriff auch heute noch mit einer nicht zu unterschätzenden intraoperativen Sterblichkeit (bis zu 1.0%), sowie beachtlichen Spätfolgen (Morbidität) verbunden. Die drei wesentlichsten sind dabei unwillkürlicher Urinabgang (permanente Inkontinenz) bis zu 5%, Verlust der Erektionsfähigkeit des Gliedes (erektiler Impotenz) bis zu 100% und Verengung der Harnröhre (Urethrastrikturen) in etwa 5-15%. Die sogenannte „nerven-sparende“ Prostata-Operation, bei der versucht wird, die für die Erektion und den Blasenschließmuskel wichtigen Nerven zu erhalten, hat zwar die Gesamtzahl der impotenten und inkontinenten Patienten reduzieren können, für den Betroffenen jedoch bedeuten diese weitgreifenden Komplikationen immer eine dramatische Verschlechterung seiner Lebensqualität. Viele Patienten nehmen solche Nebenwirkungen allerdings in Kauf, wenn ihre Chancen auf Heilung dadurch steigen. Leider läßt sich das im Einzelfall nicht voraussagen. Wenn man den Zahlen größerer Untersuchungsreihen Glauben schenken darf, dann schwankt die Rezidivrate nach erfolgter Radikaloperation heute zwischen 35-65%, gemessen an einer PSA Progression innerhalb von 5 und 10 Jahren nach der Operation^{9, 26-31}. Diese große Schwankungsbreite ist zumindest teilweise durch eine unzureichend genaue Beurteilung des Krankheitsausmaßes („Staging“) der Patienten vor der Operation bedingt. Bei etwa der Hälfte der radikal operierten Patienten wird während des Eingriffes leider festgestellt, daß sich das Karzinom doch bereits außerhalb der Prostatakapsel befindet und damit Metastasierung nicht auszuschließen ist. Selbst eine Entfernung der Beckenlymphknoten vor der eigentlichen Prostatektomie verbessert diese Situation nicht wesentlich. Hinzu kommt, daß die vorangegangene Biopsie und der chirurgische Eingriff selbst zur Metastasierung beitragen können. Verbesserungen im „Staging“-Prozeß können möglicherweise durch den sogenannten „ProstaScint Scan“ und die spektroskopische Magnetresonanztomographie (s-MRT) erreicht werden. Beim ProstaScint Scan wird radioaktives Indium-111 an einen von der Maus gewonnenen Antikörper gegen menschliche Prostata Krebszellen gekoppelt und dem Patienten intravenös verabreicht. Mit einer Gammakamera werden anschließend ausreichend große Ansammlungen von Krebszellen auch außerhalb der Prostata sichtbar gemacht. Das s-MRT kann besser als die Computertomographie und das reguläre MRT zwischen Krebs und Hyperplasie, Nekrose oder Blutung nach Biopsie unterscheiden^{32,33} und ist deshalb in den letzten Jahren zu einer wertvollen Zusatzuntersuchung geworden.

Bestrahlung

Bestrahlung kann grundsätzlich von außen („external beam radiation“), oder aber von innen, d.h. durch Einbringen von radioaktivem Material in die Prostata (Brachytherapie, interstitielle Bestrahlung, „Seed“-Implantation) erfolgen. Als kurative Behandlung von Prostata Krebs im Stadium T1-T3 akzeptiert, vermeidet externe Bestrahlung (66-72 Gy zur Prostata und 45-50 Gy zu den Beckenlymphknoten) den

chirurgischen Eingriff und einige der damit verbundenen Komplikationen. Allerdings beharren so prominente Urologen wie Dr. Thomas Stamey von der Stanford Universität in den USA und viele seiner Schüler und Kollegen darauf, daß alleinige externe Bestrahlung mit einer hohen Rezidivrate (über 80%) innerhalb von 5 Jahren behaftet ist. PSA Wert Überwachung und wiederholte Biopsie nach externer Bestrahlung scheinen dies zu belegen^{34,35}. Dennoch existieren bis heute keine vergleichenden Untersuchungen zwischen externer Bestrahlung und radikaler Operationstechnik, die eine klare Überlegenheit des chirurgischen Eingriffs belegen würden. Wie für den operativen Eingriff, so gelten auch für die Bestrahlungsbehandlung mit kurativer Absicht bestimmte Vorbedingungen. Diese sind: histologisch nachgewiesener, auf die Prostata beschränkter Krebs, ausreichende Lebenserwartung (>10 Jahre), Nichtvorhandensein von einschränkenden Erkrankungen im Bereich des urogenitalen Systems, Nichtvorhandensein von Darmerkrankungen, und ein aufgeklärter Patient. Die Bestrahlungstechnik hat sich in den letzten Jahren deutlich weiterentwickelt: Von der früher üblichen Kobalt Bestrahlung zum Linear-Beschleuniger, der durch sogenannte Konformationsbestrahlung („three-dimensional conformal radiation imaging“) die strahlenbedingten Nebenwirkungen deutlich reduzieren kann. Trotz technischen Fortschritts ist auch heute die Bestrahlungsbehandlung nicht nebenwirkungsfrei. Insbesondere Impotenz (bis zu 50%), sowie Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion (bis zu 15%) sind die häufigsten Gefahren.

Bei der interstitiellen- oder Brachytherapie verwendete man in der Vergangenheit das radioaktive Jod-125, welches anfänglich durch offene chirurgische Implantation, später dann durch Nadeltechnik vom Damm aus in die Prostata verbracht wurde. In den Anfängen hatte diese Technik viele Probleme. Dazu gehörten: Unterdosierung und dadurch hohe Rezidivrate, ungleiche Strahlenverteilung wegen unausgeglichener Implantation der radioaktiven „Seeds“, sowie Komplikationen durch Verletzung oder Strahlenschäden von Blase und Mastdarm. Verbesserung in der Applikationstechnik und Berechnung der optimalen Dosis mittels Computermodellierung, sowie die Verwendung besserer radioaktiver Isotope (Paladium-103 und Iridium-192) haben dazu beigetragen, die Anfangsschwierigkeiten zu überwinden. Eine Studie von Blasko et al³⁶ weist sogar aus, daß heute mehr Patienten nach Brachytherapie innerhalb von sechs Jahren frei von Rezidiv bleiben als nach radikaler Operation oder externer Bestrahlung. Gleichzeitig ist das Spektrum der Nebenwirkungen nach Brachytherapie freundlicher als bei der radikalen Prostatektomie oder der externen Bestrahlung: Inkontinenz tritt nur bei etwa 5% der Fälle auf, und Impotenz wird nur von etwa 15% der Patienten unter 70 Jahre berichtet.

Noch bessere Behandlungsergebnisse als mit alleiniger externer oder interstitieller Bestrahlung scheint man mit der Kombination beider Verfahren zu bekommen. So haben Critz et al³⁷ von ihrem als „ProstRcision“ bekannt gewordenem Verfahren, welches nach der „Seed“-Implantation mit Jod-125 eine externe Bestrahlung vorsieht, vor kurzem berichtet, daß die Kombinationsbehandlung der radikalen Operation und der alleinigen Anwendung von externer oder interstitieller Bestrahlung überlegen sei. Nicht nur würde „ProstRcision“-Behandlung vergleichbare oder längere krankheitsfreie Intervalle erzeugen, vor allem aber wären die Nebenwirkungen bezüglich Inkontinenz und Impotenz wesentlich günstiger. So ist Impotenz nur von etwa 20% aller Patienten berichtet worden, und Inkontinenz oder Mastdarmstörungen sind nach dieser Behandlung nicht aufgetreten.

„Watchful Waiting“

Dieses Konzept ist relativ neu in der Behandlungsstrategie beim Prostata Krebs. Dabei vereinbaren Arzt und Patient bei gesicherter Diagnose, daß zunächst keine Therapie erfolgt, sondern durch regelmäßige rektale Untersuchung, sowie Kontrollen des PSA Wertes, der PSM- und RT-PCR Tests, und schließlich mittels Knochenszintigraphie und Computertomographie oder MRT das Krebswachstums verfolgt wird. „Watchful Waiting“ wird vor allem bei gut differenzierten und kleinen Karzinomen, und insbesondere bei Männern mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren in Betracht gezogen³⁸. Für Männer mit nicht tastbaren Tumoren, bei denen der Krebs durch PSA-Test festgestellt wurde (Stadium T1c), ist die „Abwartestrategie“ ebenfalls als akzeptabel einzuschätzen, sogar dann, wenn für ihre Lebenserwartung mehr als 15 Jahre angenommen wird. Im Endeffekt jedoch ist „Watchful Waiting“, wie auch die sogenannten kurativen Verfahren, mit einem Risiko verbunden, welches von der Wachstumsrate des

Karzinoms, möglicher frühzeitiger Metastasierung und der aktuellen Lebenszeit des Patienten abhängig ist. Chodak et al ³⁹ fanden bei Patienten mit gut differenziertem und nicht metastasiertem Prostata Krebs, daß sich unter „Beobachten und Abwarten“ eine krankheitsspezifische Überlebensrate von 87% innerhalb von zehn Jahren ergab. Für immer mehr Männer werden diese Zahlen Ermutigung sein, sich für diese Strategie zu entscheiden, da ein etwas verkürztes Leben mit guter Lebensqualität dem Überleben mit Nebenwirkungen wie Impotenz und Inkontinenz oft vorgezogen wird.

Hyperthermie

Seit langem ist bekannt, daß Überwärmung einen selektiven zytotoxischen Effekt auf Tumorgewebe hat. Destruktion der Zellen erfolgt dabei im Tumorgewebe leichter als im gesunden, da Tumorgefäße sich nicht wie normale Gefäße bei Hitzeeinwirkung erweitern können und es somit im Tumorgewebe sehr leicht zur Überwärmung kommt. Außerdem sollen neoplastische Zellen auch wärmeempfindlicher als gesunde Zellen sein. Als Zielorgan für die Behandlung mit Wärme ist die Prostata relativ gut geeignet, da sie entweder durch die Urethra oder vom Rektum her gut zu erreichen ist. Die Drüse kann aber auch durch einen perinealen oder suprapubischen Zugang mit Hitze behandelt werden. Gegenwärtig sind verschiedene Verfahren zur Hitzedestruktion von Prostata Krebs im Gebrauch: Mikro- ⁴⁰ und Kurzwellen Energie ⁴¹, Laser Technologie ⁴² und schließlich eine besonders intensive Form von Ultraschallenergie („High Intensity Focused Ultrasound“) ⁴³. Alle dieser Verfahren haben spezifische Vor- und Nachteile, die aus den angegebenen Referenzen ersehen werden können.. Vergleichende Untersuchungen zur Effektivität, Langzeitwirkung, sowie in Bezug auf das Nebenwirkungsspektrum der einzelnen Methoden liegen jedoch zur Zeit nicht vor.

Cryotherapie

Der Gedanke, Krebszellen in der Prostata durch Vereisen abzutöten, geht auf Gonder et al ⁴⁴ zurück, die bereits 1964 versuchten, mit dieser Methode Prostata Krebs unter Erhaltung von Struktur und Funktion des umliegenden Gewebes zu beseitigen. Die heute praktizierte Methode basiert auf der Gewebevereisung durch flüssigen Stickstoff, welcher durch in die Prostata eingebrachte Nadeln zirkuliert. Dabei werden um die Nadelspitze Temperaturen von –180 bis –190 Grad Celsius erreicht und die Zellen des umliegenden Gewebes durch Bildung von Eiskristallen zerstört. Obwohl das Ausmaß der Gewebsdestruktion mittels rektaler Ultraschallsonde während der Prozedur ständig überwacht wird, sind Komplikationen bei dieser Behandlungsmethode häufig. So haben Pisters et al ⁴⁵ angegeben, daß Cryotherapie als Salvage-Maßnahme bei Rezidivtumor nach Bestrahlungstherapie bei 72% der Patienten zu Impotenz und bei 73% zu Inkontinenz führte.

Hormon-Ablations Behandlung

Androgen-Ablation, entweder medikamentös oder durch Orchiektomie, ist zur wichtigsten Behandlungsmethode bei metastasierendem Prostata Krebs geworden. Etwa 80% der Patienten zeigen dabei eine initiale Besserung ihrer Symptome, verbunden mit einer prompten Abnahme der PSA-Werte und oftmals auch eine nachweisbare Reduzierung der Tumormasse, sowohl in der Prostata als auch in den Metastasen. Allerdings hält dieser positive Effekt nicht sehr lange an, da durch klonale Selektion vermehrt hormon-unabhängige Krebszellen entstehen, die sich der hormon-ablativen Therapie entziehen und eine schlechte Prognose für den Patienten bedeuten. Weniger als 30% solcher hormon-refraktär gewordenen Patienten überleben 5 Jahre. Der effektivste Weg, eine permanente Androgen-Ablation zu erzeugen, ist die chirurgische Kastration, welche als ambulanter chirurgischer Eingriff durchgeführt werden kann und eine sehr geringe Morbidität besitzt. Mehr als 75% der betroffenen Männer entscheiden sich jedoch gegen diese Operation und wählen die chemische Kastration mittels LHRH-Agonisten („luteinizing hormone-releasing hormone“) ⁴⁶. Der bekannte kurzzeitige Anstieg des Testosteronspiegels beim Beginn der Behandlung mit LHRH-Agonisten führt bei vielen Patienten zu einer vorübergehenden Steigerung des Tumorwachstums („tumor flare“) ⁴⁷ und sollte durch Vorbehandlung mit einem Anti-Androgen verhindert werden. Das Spektrum der Nebenwirkungen ist für beide Methoden der Hormon-Ablation gleich: Verlust der Libido, erektile Impotenz, Verringerung der typisch männlichen Körperbehaarung. Weder die chirurgische noch die chemische Kastration können jedoch die in den

Nebennieren gebildeten Androgene beeinflussen. Harper et al⁴⁸ haben gefunden, daß adrenale Androgene für bis zu 20% des in der Prostata nachzuweisenden Dehydrotestosterons verantwortlich sind. Ob diese von der Nebenniere stammenden Androgenvorstufen, so wie von Labrie et al⁴⁹ postuliert, wirklich für die Entwicklung von Hormonresistenz und die Aufrechterhaltung des Krebswachstums verantwortlich sind, ist bis heute nicht entschieden. Allerdings beweisen immer mehr klinische Studien eine verbesserte Wirksamkeit von Orchiektomie oder LHRH – Agonisten, wenn diese mit einem Antiandrogen, wie z.B. Flutamid oder Casodex kombiniert werden⁵⁰⁻⁵². Eine solche komplette hormonelle Blockade hat jedoch auch den Nachteil zusätzlicher Nebenwirkungen, wie z.B. Diarrhoe, Gynäkomastie und Hitzewallungen.

Komplementär-onkologische Therapiemassnahmen

In jüngster Zeit ist vor allem in den USA das Kräuterpräparat PC-SPES bekannt geworden. Gegenwärtig nehmen Tausende Patienten mit Prostata Krebs in allen Stadien dieses natürliche Heilmittel, welches in den USA als Nahrungsergänzungsmittel frei verkäuflich ist. PC-SPES besteht aus den Extrakten der folgenden acht Heilkräuter: Isatis indigotica, Glycyrrhiza glabra, Panax pseudo-Ginseng, Ganoderma lucidum, Scutellaria baicalensis, Dendranthema morifolium, Rabdosia rebescens und Serenoa repens. Experimentelle Untersuchungen haben für PC-SPES belegt, daß es den programmierten Zelltod (Apoptosis) von Prostata Krebszellen verstärkt und das bcl-2 Gen, welches Zellen „unsterblich“ machen kann, in seiner Expression hindert⁵³. Außerdem hat PC-SPES einen hemmenden Einfluß auf die Expression des Androgenrezeptors sowie die Produktion des prostata-spezifischen Antigens⁵⁴ und reduziert die Aktivität des bcl-6 Gens, was zu einer Steigerung der Immunabwehr führt⁵⁵. DiPaola et al⁵⁶ haben zeigen können, daß PC-SPES bei 8 von 8 Patienten eine deutliche PSA Senkung bewirkte. Wir selbst haben in der ersten prospektiven Studie mit PC-SPES bei hormon-resistenten Patienten⁵⁷ gesehen, daß bei etwa 80% der Betroffenen sich der PSA-Wert um mehr als 50% vom Ausgangswert senken ließ, Schmerzen durch Metastasierung deutlich reduziert wurden und die allgemeine Lebensqualität der Patienten sich besserte. PC-SPES ist nicht toxisch. Folgende reversible Nebenwirkungen wurden beobachtet: Empfindlichkeit der Brustwarzen bei etwa 40% der Patienten und Durchfall bei etwa 5%.

Zusammenfassend kann man feststellen, daß Arzt und Patient gleichermaßen hilflos im Behandlungsdschungel umherirren. Das altüberlieferte Dogma vom „Goldstandard“ der radikalen Operation als einzige kurative Behandlung für Prostata Krebs läßt sich nicht mehr halten. Behandlungstechniken, die weniger dramatisch sind und geringere Nebenwirkungen haben, werden gebraucht und vom Patienten gesucht. Verlässliche diagnostische Verfahren zur besseren Selektion von Patienten für die „Watchful Waiting“ - Strategie sind dringend notwendig. Im Interesse der betroffenen Patienten sollten die Vertreter der verschiedenen therapeutischen Richtungen weder dogmatische „Ratschläge“ an die Hilfesuchenden aushändigen, noch ihre Empfehlungen durch Konkurrenzdenken oder finanzielle Gründe motivieren. Unvoreingenommene Zusammenarbeit aller Therapeuten – auch unter Einbeziehung komplementärer, ganzheitlicher Behandlungsmethoden – ist eine unablässige Verpflichtung gegenüber diesen Patienten.

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 (TO-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. Mench 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, Kindrachuck RA 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, Chapeleon 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, pp 70
18. Kalick 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. Israeli 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* 151:5, 1994
21. Wilt 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
24. Bogoch S, Bogoch ES. A checklist for suitability of biomarkers as surrogate endpoints in chemoprevention of breast cancer. *J Cell Biochem* 1994;19:173
25. Abrams, MB, Bednarek KT, Bogoch S, et al. Early detection and monitoring of cancer with the anti-malignin antibody test. *Cancer Detection and Prevention* 1994;18:65
26. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Prostate-specific antigen after anatomic radical prostatectomy: the Johns Hopkins experience after ten years. *Urol Clin North Am* 1993;20:713
27. Catalona WJ, Smith DJ. Five-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1837
28. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994;154:1818
29. Trapasso JG, DeKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum PSA after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821
30. Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994;152:1826

31. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850
32. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Nelson SJ, et al. Citrate as an in vivo marker to discriminate prostate cancer from benign prostatic hyperplasia and normal prostate peripheral zone: detection via localized proton spectroscopy. *Urology* 1995;45:459
33. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, et al. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high spatial resolution. *Radiology* 1996;198:795
34. Scardino PT, Frankel JM, Wheeler TM, et al. The prognostic significance of post-irradiation biopsy. *J Urol* 1986;135:510
35. Kabalin J, Hodge K McNeal J, et al. Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: Role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J Urol* 1989;142:326
36. Blasko JC, Grimm PD, Ragde H. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993;3:240
37. Critz FA, Tarlton RS, Holladay DA. Prostate specific antigen - monitored combination radiotherapy for patients with prostate cancer. I-125 implant followed by external beam radiation. *Cancer* 1995;75:2383
38. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, et al. A decision analysis of alternate treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993;269:2650
39. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *New Eng J Med* 1994;4:242
40. Yerushalmi A, Shani A, Fishelovitz Y, et al. Local microwave hyperthermia in the treatment of carcinoma of the prostate. *Oncology* 1986;43:299
41. Douwes F, Sillner L. Hoffnung bei Prostata Beschwerden – die neue Therapie ohne Messer. F.A. Herbig Verlagsbuchhandlung GmbH, München 1999, pp118
42. Sander S, Beisland HO. Laser in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 1984;132:280
43. Madersbacher M, Kratzik C, Szabo N, et al. Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound. *Eur Urol* 1993;23:39
44. Gonder MH, Soanes WA, Smith V. Experimental prostate cryosurgery. *Invest Urol* 1964;1:610
45. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157:921
46. Cassileh BR. Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology* 1989;33:57
47. Kahan A, Delriu M, Amor B. Disease flare induced by D-Trp-6-LHRH analogue in patients with metastatic prostate cancer. *The Lancet* 1984;971
48. Harper ME, Pike A, Peeling WB, et al. Steroids of adrenal origin metabolized by human prostate tissue both in vivo and in vitro. *J Endocrinol* 1984;58:36
49. Labrie C, Simand J, Begin D. Conversion of precursor adrenal steroids into potent androgens in peripheral tissue. In: Labrie F, Lee F, Dupont A (eds) *Early stage prostate cancer: diagnosis and choice of therapy*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V. 1989; pp 1
50. Denis LD, Carneiro de Moura JL, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). *Urology* 1993;42:119
51. Keuppens F, Denis L, Smith P. Zoladex and flutamide versus bilateral orchiectomy. A randomized phase III EORTC (30853) study. *Cancer* 1990;66:1045
52. Kirby RS. Is total androgen blockade now mandatory? *Rev Endocrine-Related Cancer* 1994;42:31
53. Halicka HD, Ardelt B, Juan G, et al. Apoptosis and cell cycle effects induced by extracts of the Chinese herbal preparation PC-SPES. *Int J Oncol* 1997;11:437
54. Hsieh T, Chen S, Wang X, et al. Regulation of androgen receptor and prostate specific antigen expression in the androgen-responsive human prostate LNCaP cells by ethanolic extracts of the Chinese herbal preparation, PC-SPES. *Biochem Molecul Biol Int* 1997; 42:535
55. Hsieh T, Ng C, Chang CC, et al. Induction of apoptosis and down-regulation of bcl-6 in Mutu I cells treated with ethanolic extracts of the Chinese herbal supplement PC-SPES. *Int J Oncol* 1998;13: 1199
56. DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, et al. Clinical and biological activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. *N Engl J Med* 339:785, 1998

57. Pfeifer BL, Pirani JF, Hamann SR, et al. PC-SPES, a dietary supplement in the treatment of hormone refractory prostate cancer. Accepted for publication by British Journal of Urology