



**Dr. med. Karl-Ernst Ambs**  
**UROLOGISCHE PRIVATPRAXIS & PRAXISKLINIK**  
**IM MEDICO PALAIS**

**Medizinische Vortragsreihe**  
**Das Prostatacarzinom**

**Institut für minimal invasive innovative Verfahren bei Inkontinenz GmbH**

**Ärztliche Leitung: Dr. med. Karl-Ernst Ambs, Facharzt für Urologie, Biologe und Chemiker**

(Mitglied der deutschen Gesellschaft für Urologie, der deutschen Gesellschaft für Andrologie, der Gesellschaft für Inkontinenzhilfe sowie des Gesundheitsforums Rhein-Main e.V.)

**Parkstraße 6, 65812 Bad Soden am Taunus · Fon (0 61 96) 561 553 · Fax (0 61 96) 561 554**

# Quellenverzeichnis

1. Byar DP: Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 32:1126-30, 1973.
2. Iversen P, Madsen PO, Corle DK: Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 172:65-72, 1995.
3. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, et al: Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 154:2144-8, 1995.
4. Oesterling JE, Fuks Z, Lee CT, et al: Cancer of the Prostate, in DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds): *Cancer Principles and Practice of Oncology* (ed 5). Philadelphia, Lippincott - Raven, 1997, pp 1322-1386
5. Moul JW: Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 163:1632-42, 2000
6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy [see comments]. *Jama* 281:1591-7,1999
7. van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH: Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 160:1392-7,1998
8. Roach M, Weinberg V, McLaughlin P, et al: Does Pretreatment PSA Add To Predicting Long Term Survival Prom Prosate Cancer?, in Perry MC (ed): *Proceedings of the American Society of Clintcal Oncolgy 36th Annual Meeting*. New Orleans, Louisiana, 2000, pp 1282
9. Fichtner J: The management of prostate cancer in patients with a rising prostate- specific antigen tevel [In Process Citation]. *BJU Int* 86:II-III, 2000
10. Melchior SW, Corey E, Ellis WJ, et al: Early tumor cell dissemination in patients with clinically localized cardnoma ofthe prostate. *Clin Cancer Res* 3:249-56,1997
11. Gao CL, Dean RC, Pinto A, et al: Detection of circulating prostate specific antigen expressing prostatic cells in the bone marrow of radical prostatectomy patients by sensitive reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Urol* 161:1070-6,1999
12. Mejean A, Vona G, Naipas B, et al: Detection of circulating prostate derived cells in patients with prostate adenocarcinoma is an independent risk factor for tumor recurrence. *J Urol* 163:2022-9, 2000

# Quellenverzeichnis

13. Okegawa T, Nutahara K, Higashihara E: Detection of micrometastatic prostate cancer cells in the lymph nodes by reverse transcriptase polymerase chain reaction is predictive of biochemical recurrence in pathological stage T<sub>1</sub> prostate cancer [see comments]. *J Urol* 163:1183-8,2000
14. Okegawa T, Noda H, Kato M, et al: Value of reverse transcription polymerase chain reaction assay in pathological stage T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> prostate cancer. *Prostate* 44:210-8,2000
15. Roenrbom CG, Boyie P, Bergner D, et al: Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in Symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 54:662-9,1999
16. Kirby R, Robertson C, Turkes A, et al: Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M<sub>1</sub> carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 40:105-14,1999
17. Denis U, Keuppens F, Smith PH, et al: Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 33:144-51,1998
18. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, et al: Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group [see comments]. *J Urol* 158:160-3,1997
19. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma [published erratum appears in *N Engl J Med* 1989 Nov 16;321(20): 1420]. *N Engl J Med* 321:419-24,1989
20. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group [see comments]. *Lancet* 346:265-9,1995
21. Bertagna C, De Gery A, Hucher M, et al: Efficacy of the combination of nilutamide plus orchidectomy in patients with metastatic prostatic cancer. A meta-analysis of seven randomized double-blind trials (1056 patients). *BrJ Urol* 73:396-402,1994
22. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, et al: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 49:71-8,1997
23. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, et al: Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2,2000

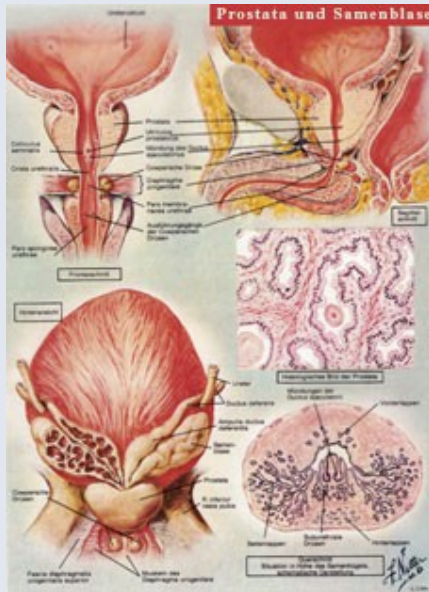
# Quellenverzeichnis

24. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer [see comments]. *N Engl J Med* 339:1036-42,1998
25. Denis U, Carneiro de Moura JL, Bono A, et al: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 42:119-29; discussion 129-30,1993
26. Sarosdy MF, Schellhammer PF, Johnson R, et al: Does prolonged combined androgen blockade have survival benefits over short-term combined androgen blockade therapy? *Urology* 55:391-5; discussion 395-6,2000
27. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, et al: Long-Term Combined Androgen Blockade Alone for Localized Prostate Cancer. *Mol Urol* 3:217-226,1999
28. Strum S, McDermed J, Madsen L, et al: Intermittent Androgen Deprivation (IAD) with Finasteride (F) Given During the Induction and Maintenance Periods Results In Prolonged Time Off IAD In Patients with Localized Prostate Cancer (LPC), in Perry MC (ed): *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 1999*, pp 353a
29. Strum SB, Scholz MC, McDermed JE: Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. *Oncologist* 5:45-52,2000
30. Leibowitz RL: Hormone Blockade As The Sole Treatment of Clinical Stages T1 -T3 Prostate Cancer: Experience in 100 Patients, in Perry MC (ed): *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2000*, pp 377a
31. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 79:235-46, 1997
32. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer [see comments]. *N Engl J Med* 341:1781-8,1999
33. Kolvenbag GJ, Nash A: Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 39:47-53, 1999
34. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, et al: Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study [see comments]. *J Clin Oncol* 17:2027-38,1999
35. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al: Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup [In Process Citation]. *J Urol* 164:1579-82, 2000

# Quellenverzeichnis

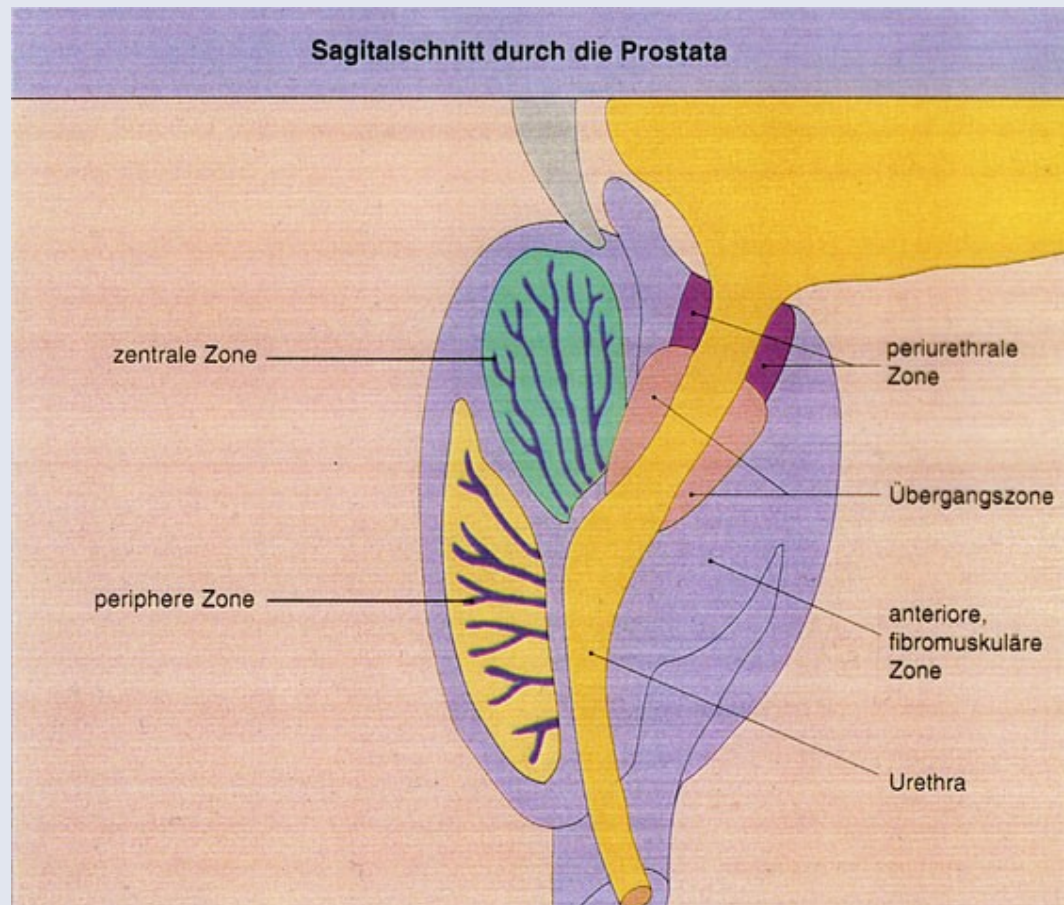
36. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al: A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. Eur Urol 33:447-56,1998
37. McDermed J, Strum S, Scholz M: The Androgen Deprivation Syndrome (ADS): The Incidence and Severity in Prostate Cancer (PC) Patients (PTS) Receiving Hormone Blockade (HB), in Perry MC (ed): Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 1998
38. Urologe [A] 2003 42: 1594-1601 H. Bonkhoff, . Motherby, T. Fixemer: Neue Einblicke in die Rolle der Östrogene und ihrer Rezeptoren im Prostatacarcinom.
39. Urologe [A] 2003 42: 109-117 B. Bestmann, J.-U. Siebmann, R. Kurek, T. Kuchler, Lebensqualität beim Prostatacarcinom.
40. Urologe [A] 2003 42: 641-649 J. Kamradt, M. Stöckle, B. Wüllich. Molekulare Diagnostik beim Prostatacarcinom.
41. Urologe [A] 2003 41: 177-196 V. Rohde, A. Wellmann, N. Wernert, G. Unteregger, B. Wüllich. Von Sky, Chips und Proteomics molekulare Medizin im Hochtechnologiezeitalter.
42. Andrologieninfo 7/ 2004
43. Andrologieninfo 9/ 2004
44. Andrologieninfo 2/ 2006
45. Andrologieninfo 7/ 2006
46. Andrologieninfo 9/ 2006

# Allgemeine Bemerkungen zum Prostatacarzinom



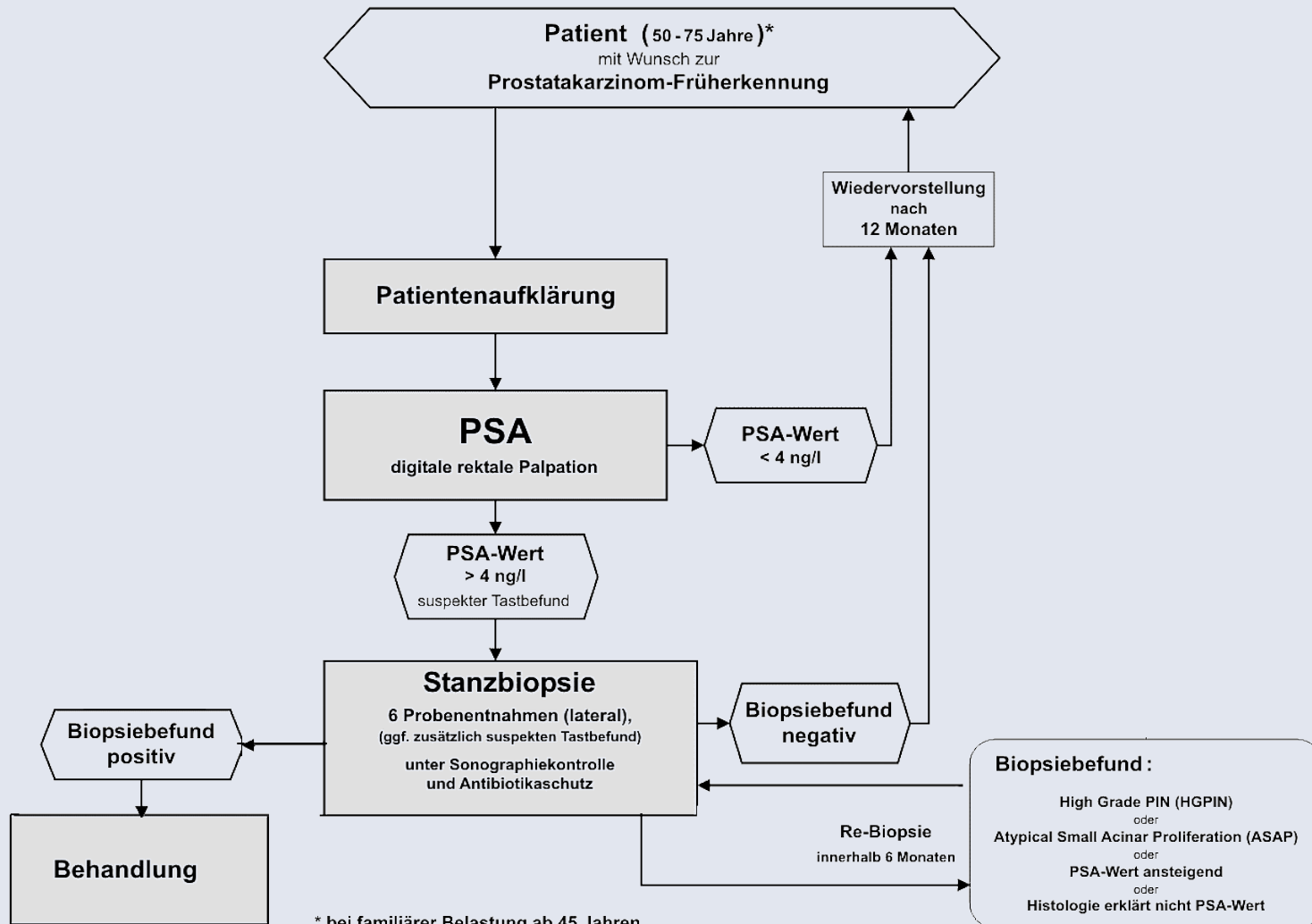
- Das Prostatacarzinom ist heute weltweit das häufigste Carzinom des Mannes.
- Es ist die zweithäufigste Krebstodesursache (Parker et al. 1996).
- Pro Jahr werden in der Bundesrepublik etwa 10.000 Todesfälle wegen eines Prostatacarzinoms registriert.
- In der Bundesrepublik zählt man 30 Prostatakrebsfälle auf 100.000 Männer.
- In der Bundesrepublik werden derzeit jährlich 40.000 neue Prostatacarzinome entdeckt.
- 40 % aller 60-70 jährigen Männer haben ein Prostatacarzinom.
- Das Prostatacarzinom ist in 95% der Fälle ein Adenocarcinom.
- Ca. 5 % sind Carzinome, die keinen Androgenrezeptor besitzen.

# Sagittalschnitt durch die Prostata





# Vorgehensweise bei der Früherkennung





---

**Bei der prostatichen intraepithelialen Neoplasie (PIN) ist nur ein Teil der Schritte zum Carzinom vollzogen worden.**

**Eine völlige maligne Transformation hat noch nicht stattgefunden (Carter et al. 1990).**

# Entwicklungsstand des Carzinoms bei seiner Entdeckung

**Vorkommen:** Meist im dorsalen Anteil der Drüse gelegen (periphere Zone), können ab einem T2 Stadium getastet werden.  
Falls Tastbefund vorliegt: hohe Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung.

**Tumormarker:**

- PSA-gesamt
- PSA-frei
- Quotient aus freien und gebundenen PSA
- AP
- PAP

## **Funktion des PSA:**

- PSA ist eine Protease
- PSA dient zur Verflüssigung des Spermas und fördert die Spermienbeweglichkeit (Kallikrein hK3)
- PSA-Konzentration im Sperma 1 Mio. x höher als im Blut
- Es existiert eine Prostata-Blut-Schranke (Balk et al.)

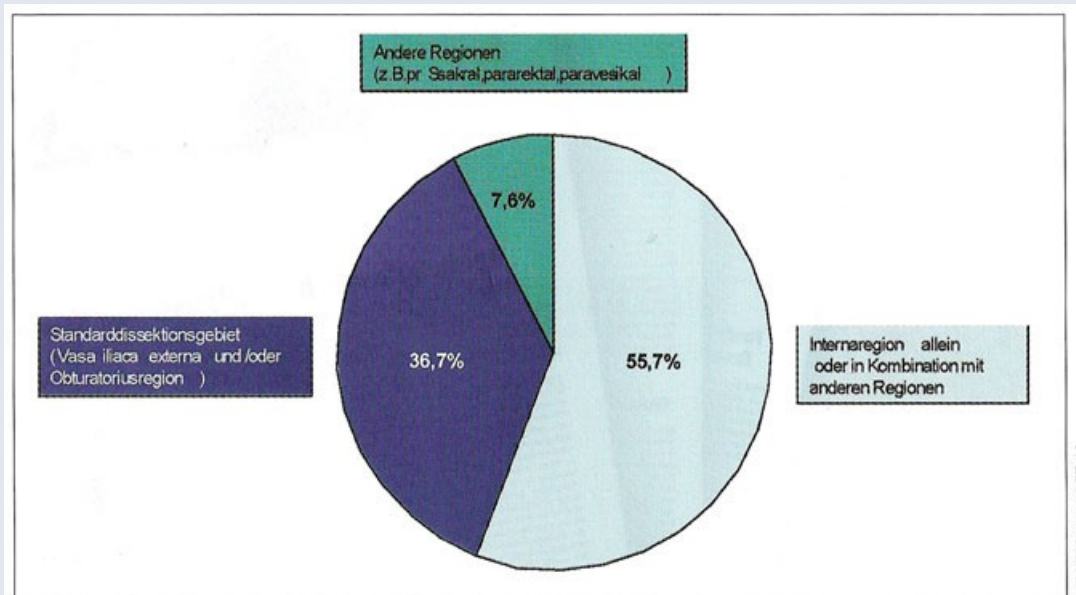
# Klinik und Früherkennung

**Problem: Handelt es sich um ein lokales oder systemisches Geschehen?**

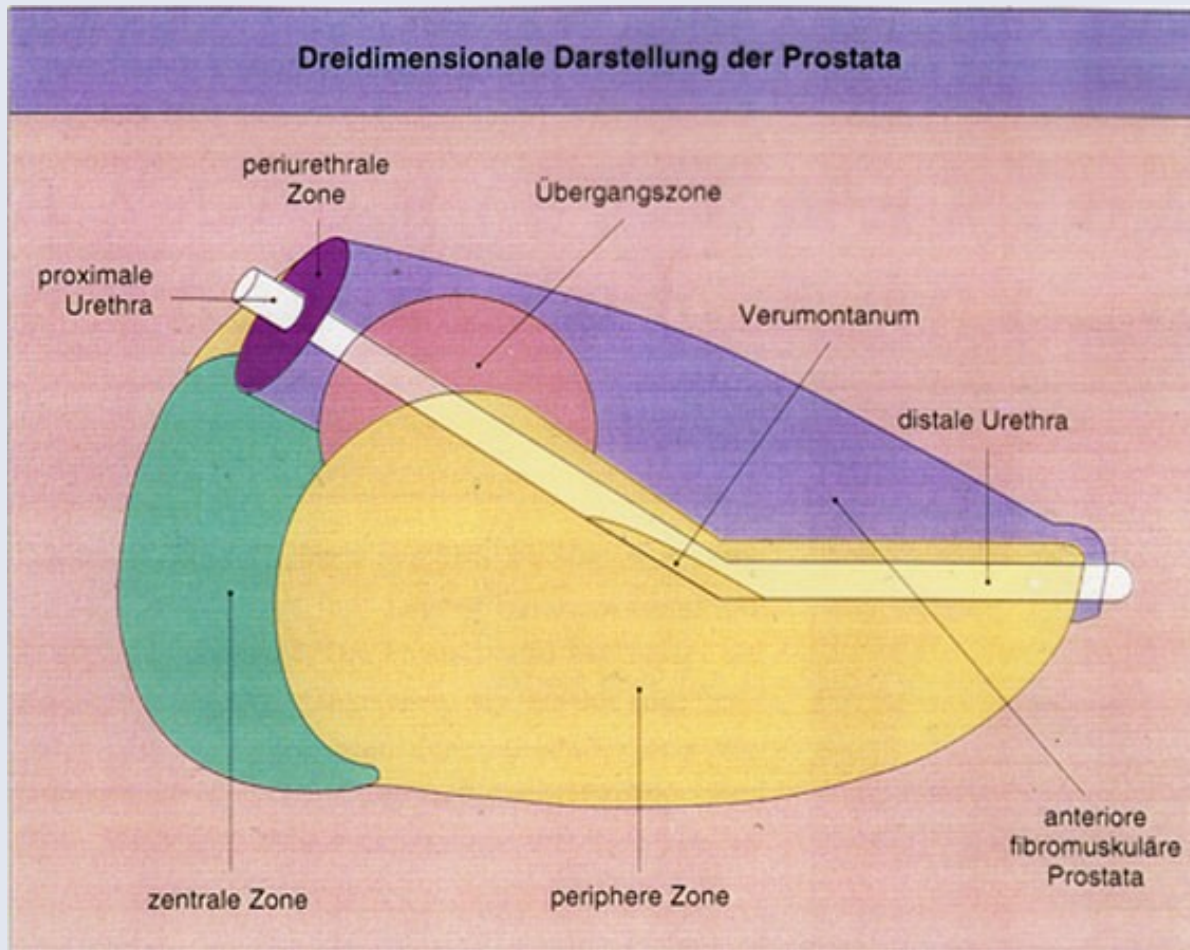
- Patienten mit lokal begrenzten Tumoren sind asymptomatisch.
- 50 % der Erkrankten haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Fernmetastasen – Knochenschmerzen sind oft die ersten Symptome.
- Die Hälfte der Patienten haben bei Diagnosestellung ein fortgeschrittenes Carzinom. (U. Elsässer et al. in Molekulare Grundlagen des Prostata-Carcinoms, Springer, 2002, S. 332).
- Die frühzeitige Erkennung und Diagnostik verschiebt diesen Anteil zu Gunsten des lokal begrenzten Carzinoms.
- 25 – 30 % der Patienten sind under-staged und werden zu Versagern der lokal durchgeführten Therapie (U. Elsässer et al., s.o.).

# Klinik und Früherkennung

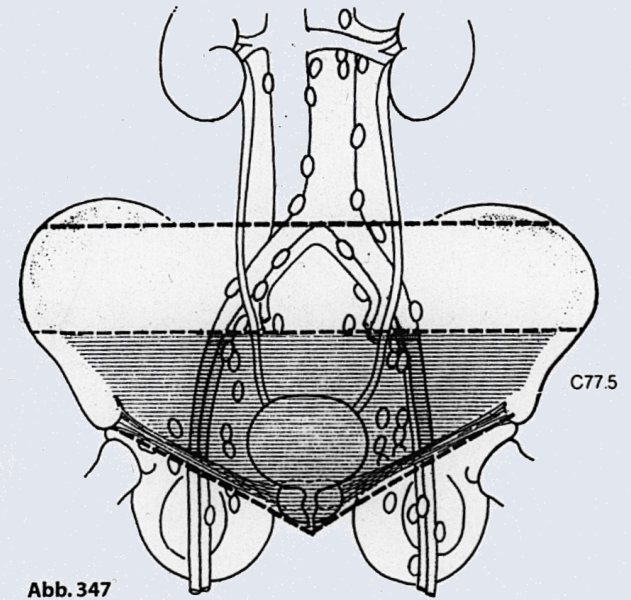
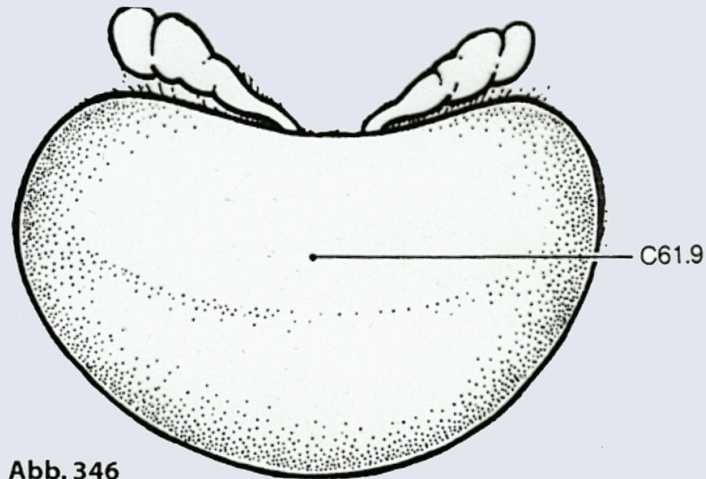
- Begrenzt man das Lymphadenektomiegebiet auf die Vasa iliaca externa und das N. obturatorius-Gebiet sind 63,3 % der lymphknotenpositiven Patienten als pN0-Patienten klassifiziert. In mehr als der Hälfte der Fälle liegen die Lymphknotenmetastasen außerhalb des Standarddissektionsgebietes (Weckermann, 58. DGU-Kongress).



# Dreidimensionale Darstellung der Prostata



# Darstellung der Prostata



# TNM-Klassifikation UICC 1987

TNM- Klassifikation UICC 1987	
T-Kategorien	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor ist zufälliger histologischer Befund
T1a	Nicht mehr als drei mikroskopische Karzinomherde
T1b	Mehr als drei mikroskopische Karzinomherde
T2	Tumor klinisch oder makroskopisch vorhanden, auf die Drüse begrenzt
T2a	Tumor $\leq 1,5$ cm, mit normalem Gewebe an zumindest drei Seiten
T2b	Tumor $> 1,5$ cm oder in mehr als einem Lappen
T3	Tumor infiltriert in Apex der Prostata oder jenseits der Prostatakapsel oder in Blasenhalss oder Samenblasen ist jedoch nicht fixiert
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen, die bei T3 nicht aufgeführt sind.



# TNM-Klassifikation UICC 1987

## TNM- Klassifikation UICC 1987

### N-Kategorien

NO	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in (elitärem Lymphknoten, 2 cm oder weniger in der Ausdehnung)
N2	Metastase (n) in solitärem LK > 2 cm und < 5 cm oder in multiplen LK keine > 5 cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in Lymphknoten > 5 cm in größter Ausdehnung

# TNM-Klassifikation UICC 1987

## TNM- Klassifikation UICC 1987

### M-Kategorien

MO	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

# TNM-Klassifikation UICC 1987

## TNM- Klassifikation UICC 1987

### Grading

G1	Hochdifferenziertes Karzinom (mit geringer Kernaplasie)
G2	Wenig diff. Karzinom (mit einzelnen kribriformen Herden und geringer Kernaplasie)
G3	Undiff. Karzinom (kribriformes und solides Karzinom mit starker Kernaplasie)

# Prostatacarzinomausdehnung

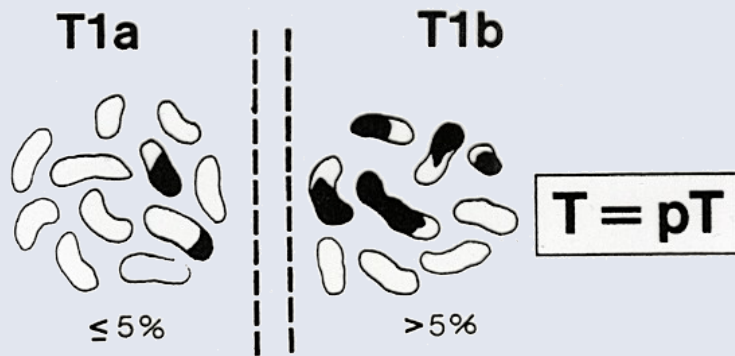


Abb. 348

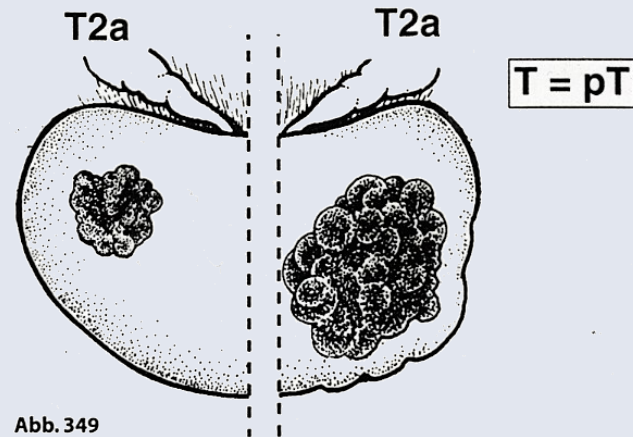


Abb. 349

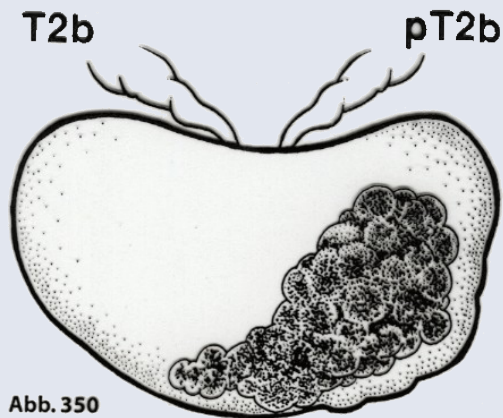


Abb. 350

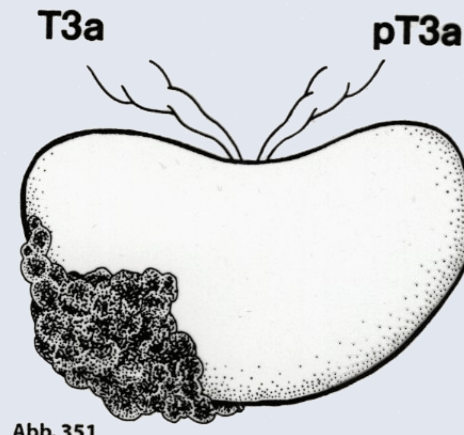
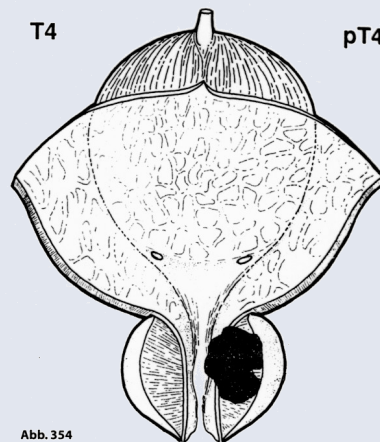
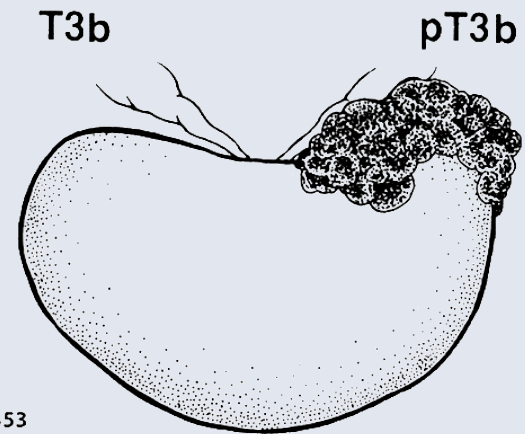
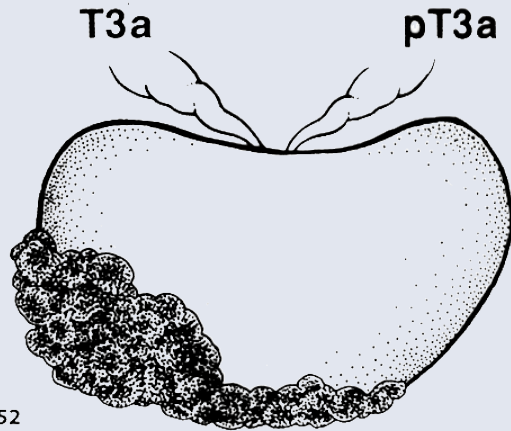
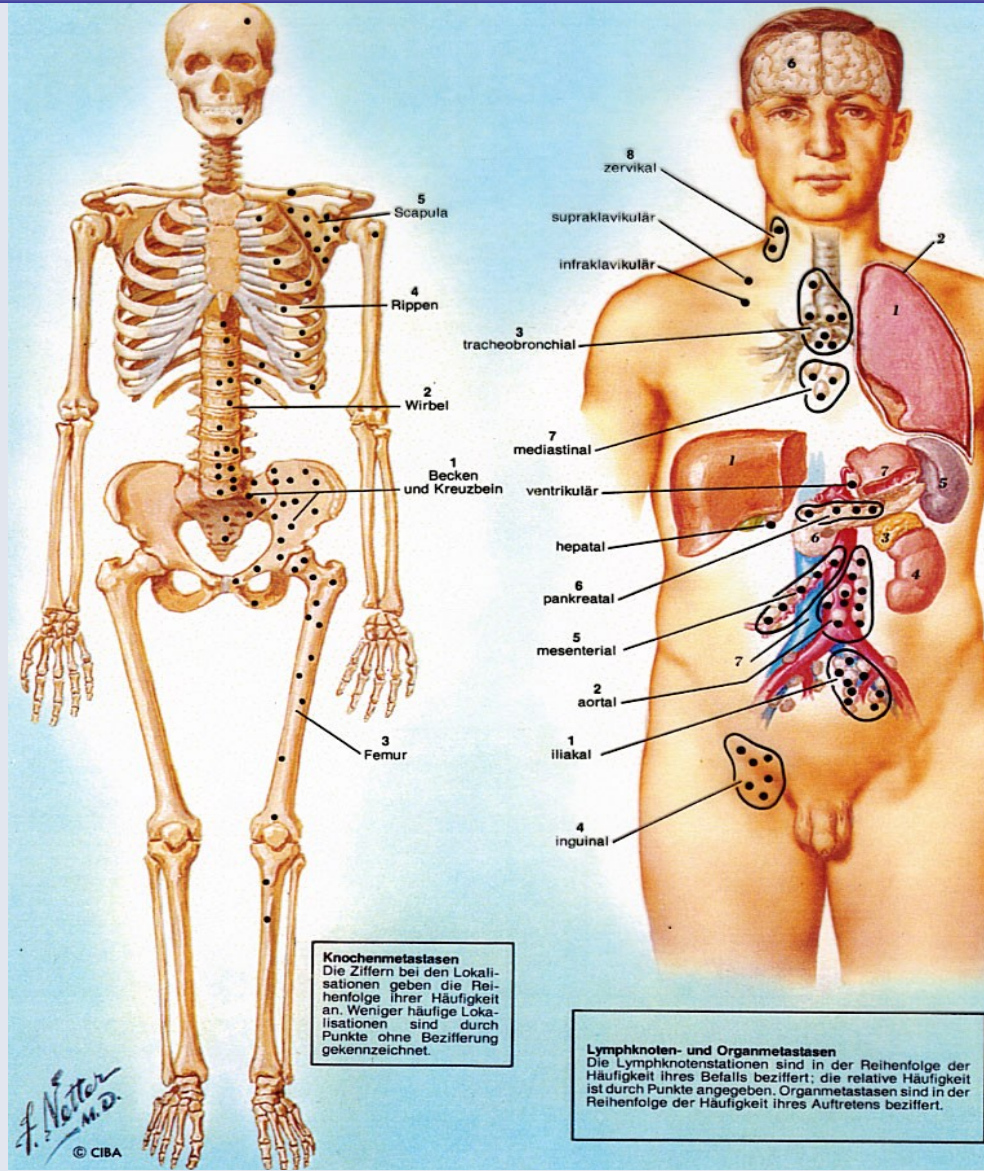


Abb. 351

# Prostatacarzinomausdehnung



# Prostatacarzinom II





# Prostatacarzinomentwicklung

- Der Grad der Bösartigkeit läßt sich mikroskopisch beurteilen durch den histomorphologischen Aufbau und Grad der Zellkernatypien (Gleason-Score).
- Die Wachstumstendenz und damit die Prognose ist eng mit der Differenzierung (Ausprägung) der Zellen verknüpft.
- Vom latenten Carzinom bis zur Größe eines T2-Tumors mit einem Volumen von 4 qcm  $\emptyset$  vergehen in der Regel 7-12 Jahre.
- Die Tumorverdopplungszeit liegt bei ca. 2-4 Jahren.

## Bei einer Tumorgöße von mehr als 4 qcm $\emptyset$ erfolgt:

- In zunehmenden Maß ein Einwachsen in die Kapsel.
- Bläschendrüsendifiltration
- Befallene regionale Lymphknoten.
- Tumoren größer 12 qcm  $\emptyset$ : Fast immer metastasiert



# Die Partin-Tabelle

		PSA = 4,1 - 10,0 ng/ml						
		Klinisches Stadium						
		T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
Gleason-Summe	Wahrscheinlichkeit in %, dass die Erkrankung auf das Organ begrenzt ist							
<b>2-4</b>	84	70	83	71	61	66	43	
<b>5</b>	72	53	71	55	43	49	27	
<b>6</b>	67	47	67	51	38	43	23	
<b>7</b>	49	29	49	33	22	25	11	
<b>8-10</b>	35	18	37	23	14	15	6	
		Wahrscheinlichkeit eines Kapseldurchbruchs						
<b>2-4</b>	14	27	15	26	35	29	44	
<b>5</b>	25	42	27	41	50	43	57	
<b>6</b>	27	44	30	44	52	46	57	
<b>7</b>	36	48	40	52	54	48	48	
<b>8-10</b>	34	42	40	49	46	40	34	
		Wahrscheinlichkeit eines Samenblasenbefalls in %						
<b>2-4</b>	1	2	1	2	4	5	10	
<b>5</b>	2	3	2	3	5	6	12	
<b>6</b>	2	3	2	3	5	6	11	
<b>7</b>	6	9	8	10	15	18	26	
<b>8-10</b>	10	15	15	19	24	28	35	
		Wahrscheinlichkeit eines Lymphknotenbefalls in %						
<b>2-4</b>	0	1	0	0	1	1	1	
<b>5</b>	1	2	0	1	2	2	3	
<b>6</b>	3	5	1	2	4	4	9	
<b>7</b>	8	12	3	4	9	9	15	
<b>8-10</b>	18	23	8	9	16	17	24	

# Partintabellen

Hier sind drei typische Beispiele mit deren Wahrscheinlichkeiten (WS):

**1. PSA 7, G I, Gleason-Summe 2+1, T1a (günstigste Prognose)**

WS Auf-Organ-begrenzt 84 %

WS Samenblasen-Befall 1 %

WS Kapseldurchbruch 14 %

WS Lymphknoten-Befall 0 %

**2. PSA 15, G II, Gleason-Summe 3+2, T2a (mittlere Prognose)**

WS Auf-Organ-begrenzt 43%

WS Samenblasen-Befall 5 %

WS Kapseldurchbruch 50%

WS Lymphknoten-Befall 2%

**3. PSA 30, G III, Gleason-Summe 5+4, T2c (ungünstige Prognose)**

WS Auf-Organ-begrenzt 3 %

WS Samenblasen-Befall 38 %,

WS Kapseldurchbruch 23%

WS Lymphknoten-Befall 35%

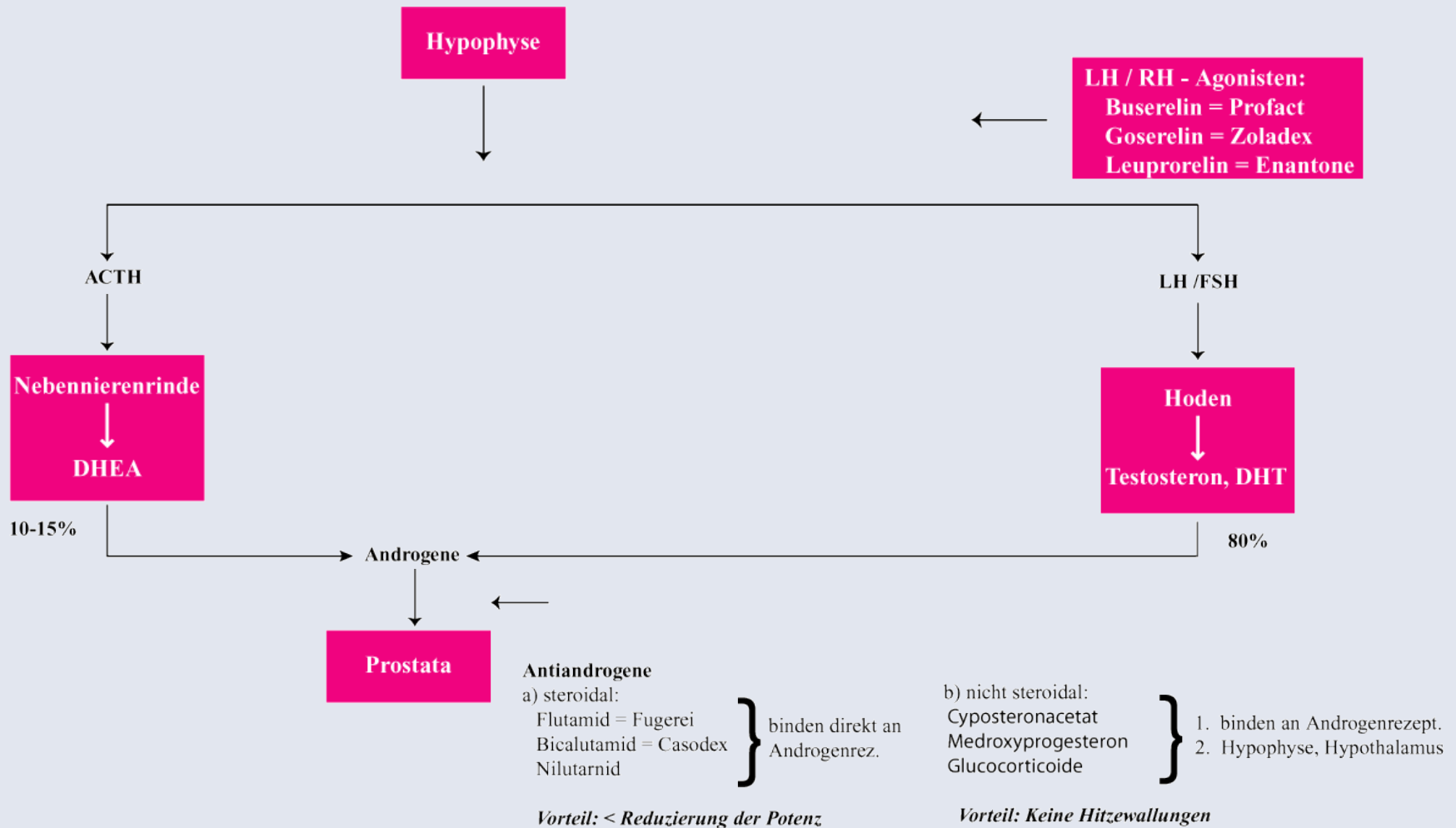
**Mit 95%-iger Sicherheit wird man Ihnen raten, in allen drei Fällen die Prostata entfernen zu lassen.**

# Hormonabhängigkeit des Carzinoms

---

- 1. Das Wachstum der Prostatacarzinomzelle ist hormonabhängig.**
- 2. 1941 wurde durch Huggins und Hodges festgestellt, dass das Prostatacarzinom in Abhängigkeit von Testosteron bzw. DHT(Dihydrotestosteron) wächst.**
- 3. Durch Kastration oder Testosteronblockade kann der Testosteronspiegel um 95% gesenkt werden, das DHT jedoch nur auf 40%.**
- 4. Durch komplette Androgenblockade (Antiandrogene + GnRH - Agonisten, 5- $\alpha$ -Reduktasehemmer) erfolgt eine Senkung des Testosteronspiegels auf 0 %, des DHT auf unter 5%.**

# Hypophyse



# PSA – Prostata-Spezifisches-Antigen

## Erhöhte PSA-Werte

**1. Ursachen:** PSA ist prostataspezifisch jedoch nicht prostatacarzinomspezifisch!

1.1. PSA wird in den Epithelzellen der Prostata gebildet

1.2. PSA kein Tumormarker, sondern ein Verlaufsparemeter

**2. Wann erhöhte PSA-Werte?**

- bei großer Prostata
- bei Prostatitis
- bei mechanischer Belastung (z.B. Abtasten der Prostata)
- bei Ejakulationen
- physiologischer Weise kann die Konzentration um 30% schwanken.

**3. PSA-Formen:** - gesamt-PSA

- freies PSA

# **PSA exprimierende Epithelzellen im Blut und deren Bedeutung**

---

**Metastasierungstendenznachweis der Prostatacarzinomzellen:**

**Durch RT-PCA (reverse Transcriptase-Polyketten-Reaktion)  
lassen sich PSA-produzierende Epithelzellen (hK3-m-RNA)  
im Blut nachweisen.**

# PSA exprimierende Epithelzellen im Blut und deren Bedeutung

## Wichtigste Ergebnisse:

- PCA-Zellen neigen schon sehr früh zur Aussaat.
- bei 16-70% der Patienten, die klinisch ein organbegrenztetes Carzinom haben, lassen sich im Blut dennoch PSA-exprimierende Epithelzellen nachweisen (Freeman et al., 1995, Shariat et al., 2003).
- nur 30-40% der Betroffenen bekommen Metastasen, 60-70% haben so genannte okkulte Metastasen (Melchior, Gao, Giesing).
- Bei Diagnosestellung sind 30-50 % metastasiert (s. u.).
- Bei vermeintlich kurativ behandelten Patienten erfolgt in 25-40% eine Tumorprogression (Ganten, Ruckpaul, Molekulare Grundlagen nicht hereditärer Tumorerkrankungen, Springer 2002, S. 323).
- Metastasenzellen sind i. A. maligner als der Ausgangstumor.



# Grundlagen der Krebsentwicklung

## 1. Krebsentwicklung

Multifaktorieller Prozess mit lokaler Initiierung, Promotion, Progression, Verlust der intrazellulären Adhäsion, Invasion vaskulärer Strukturen, systemische Metastasierung.

## 2. Krebsentwicklung beruht auf Genwirkungen

Die Prozesse der Zyklusregulation, der Angiogenese, der Neovaskularisation, der Immunoreaktivität und Zelladhäsion sind von vielen Genen (62 bekannte Mutationen, Saric et al., 1999) abhängig.

**Erst die Summation vieler genetischer Defekte führt zur Ausbildung eines Krebses.**

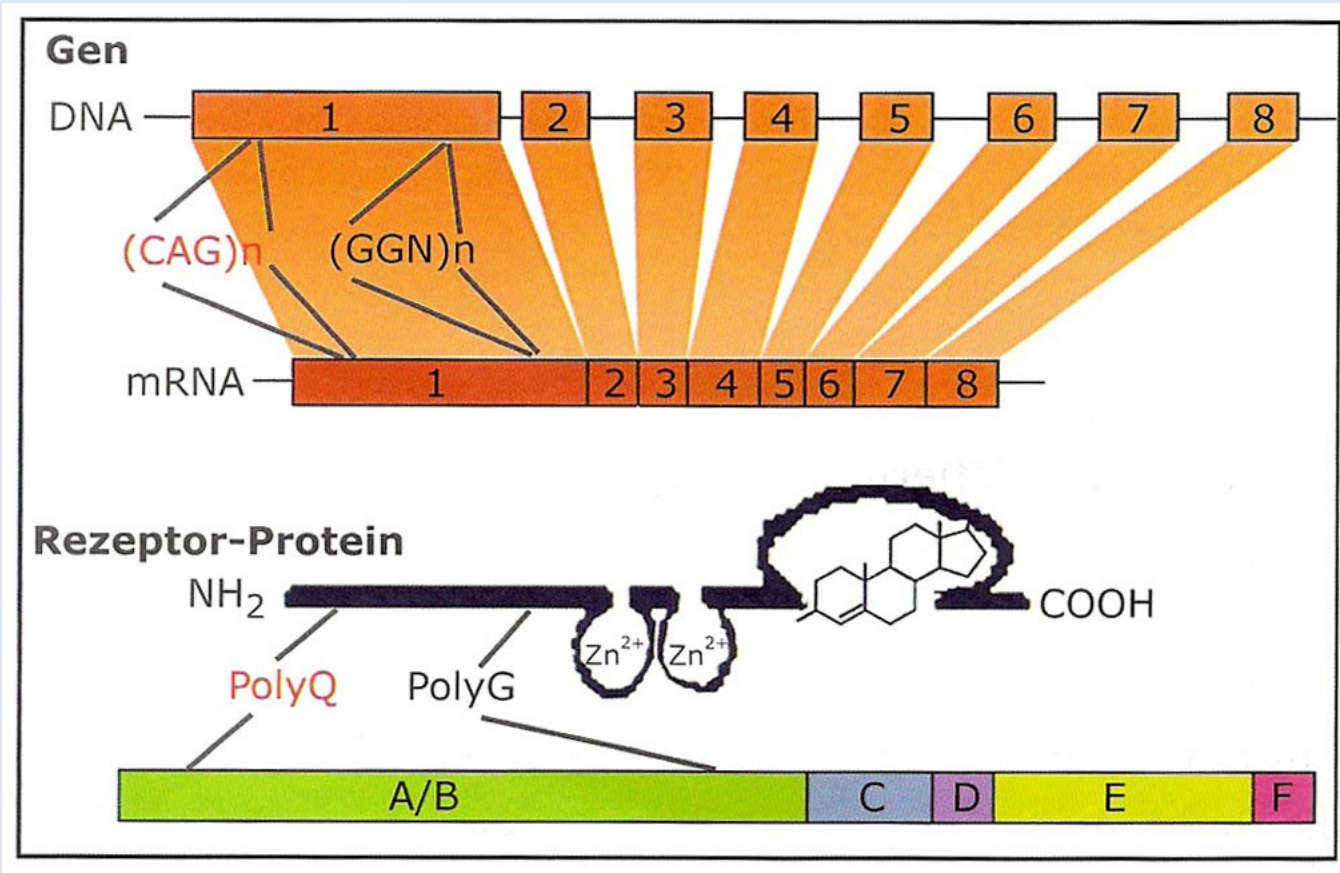
# Androgenrezeptor und Krebsentwicklung

---

## Androgenrezeptor

- 1. Funktion:** Steuert Wachstum, Differenzierung und Funktion der Prostata.
- 2. Aktivierung:** Der Androgenrezeptor wird durch die Bindung von Testosteron oder Dihydrotestosteron aktiviert (Abb.1, 2).
- 3. Androgenentzug** führt in der erwachsenen, gesunden Prostata zur Involution des gesamten Organs und zur Apoptose des luminalen Epithels (English et al., 1989).

# Androgenrezeptor und Krebsentwicklung



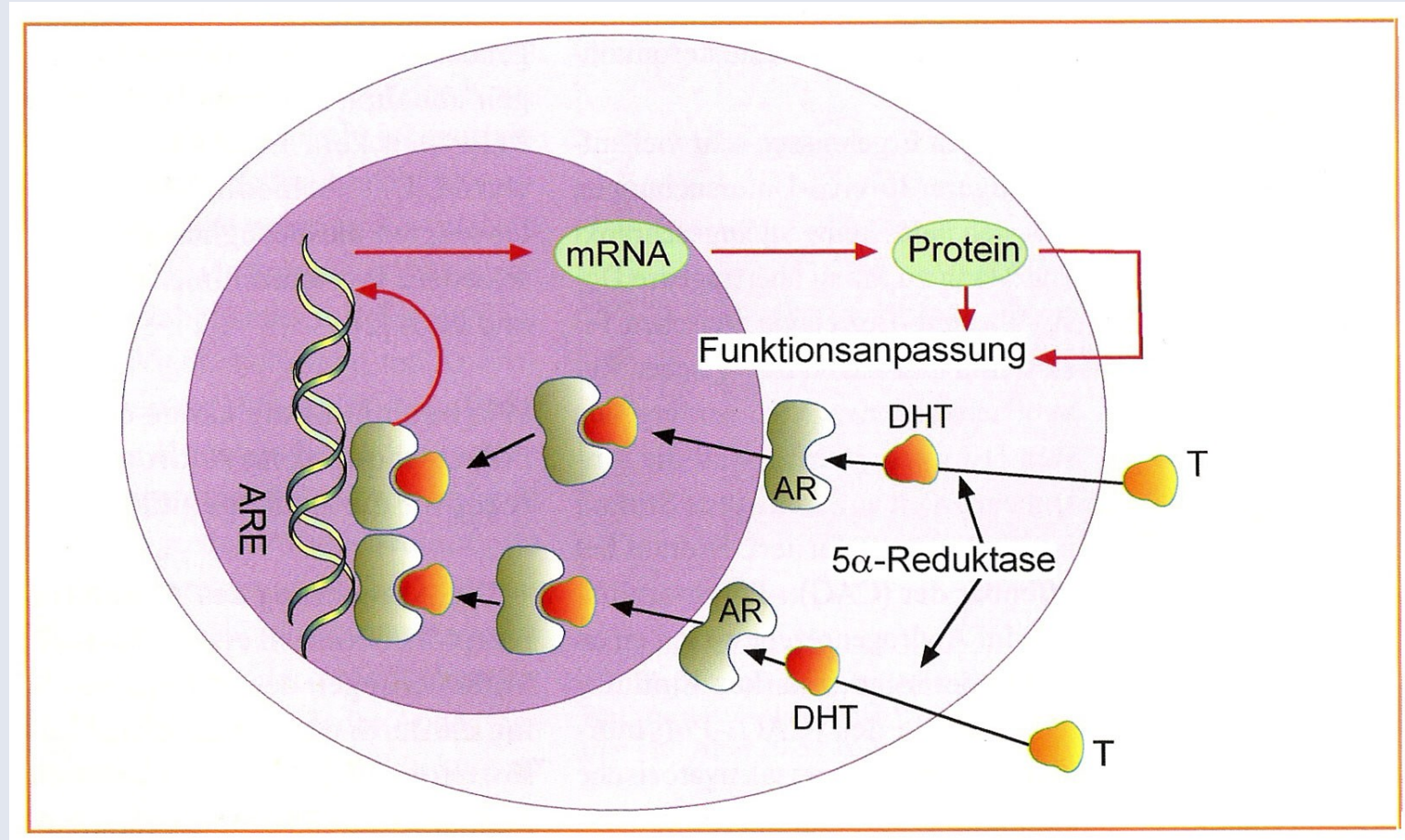
# Androgenrezeptor und Krebsentwicklung

---

## Androgenrezeptor

- 4. Funktion der Androgene:** Zellwachstum, Zellüberleben, Apoptose, Differenzierung
- 5. Androgene fördern Wachstum entarteter Prostataepithelzellen (CAG-Polymorphismus, Giovannuci et al., 1997).**
- 6. Derzeit gibt es keine Beweise dafür, dass Androgene Prostata-Carcinom initiieren.**

# Androgenrezeptor und Krebsentwicklung



# Androgenentzug und Carzinom

---

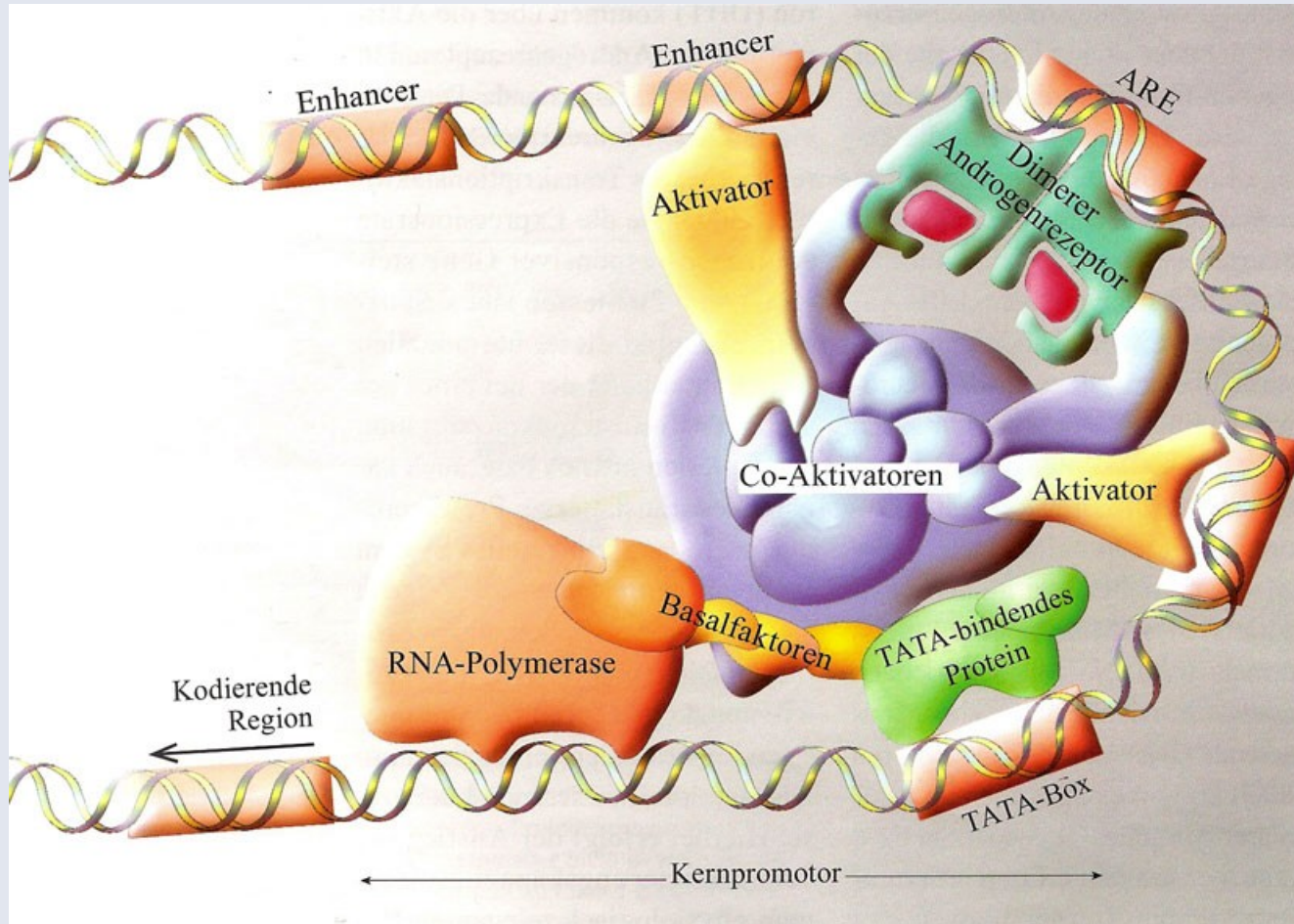
**Wenn die Carzinomzelle keine Androgene mehr bekommt, kann sie mit einem Minimum an verbliebenen Androgenen auskommen:**

- 1. Durch Amplifikation (Vermehrung) des Androgenrezeptorproteins, kommt es zu einer höheren Sensitivität der Zelle für zirkulierendes Androgen (Koivisto et al., 1997).**
- 2. Falls eine Mutation die Steroidbindungsaktivität verändert, führt dies zu einer Aktivierung des Androgenrezeptors durch Antiandrogene oder andere Steroide.**

**Das heißt: Die Carzinomzellen können mit Hilfe der therapeutisch eingesetzten Antiandrogene bzw. Östrogene wachsen !**



# Androgenentzug und Carzinom





# Formen der Hormonantwort

- 1. hormonsensitiv:**
  - Absenken des Testosteronsspiegels mittels Antiandrogenen und/oder GnRH-Analoga → Absinken des PSA
  
- 2. hormonresistent:**
  - trotz Kastrationsniveau des Testosterons steigt PSA-Wert
  - nach Entzug der Antiandrogene oder Gabe von Testosteron  
→ Absinken des PSA
  
- 3. hormonrefraktär:**
  - keine Reaktion auf sekundäre Hormonblockade
  - **historischer Begriff:** wird heute als Hypersensitivität des Androgenrezeptors definiert (Balk et al.) oder bezeichnet den Verlust des AR (Bonkhoff et al.)
  
- 3.1. bei Hormonrefraktarität:** Absetzen der Antiandrogene und Gabe von Testosteron mit Möglichkeit zur Rückmutation mit nachfolgender erneuter Hormonsensitivität oder Hormonsensibilität (Bonkhoff et al.)

# Krebsauslösende Gene

---

## 1. Onkogene

**1.1. Grundlage:** Protoonkogene, die durch einen chemischen Reiz stimuliert werden, führen zu:

- **Überexpression** von Proteinprodukten
- **Aktivierung** von Proteinprodukten
- **Veränderung** der Signalübermittlung

# Onkogene

---

## 1.2. Die wichtigsten Onkogene:

**1.2.1. ras-Familie:** Punktmutation, führt zu unkontrolliertem Zellwachstum (Prendergast und Walther, 1995).

**1.2.2. c-myc:** Greift in die Regulation des Zellzyklus und die zelluläre Differenzierung ein.

**1.2.3. her-2/neu und her-3:** Vorkommen in PIN und Prostatacarzinom: Verbunden mit erhöhter Metastasierungsfähigkeit.

# Tumorsuppressorgene

---

## 2. Tumorsuppressorgene

2.1. **p53** greift in die Regulation des Zellzyclus ein, sowie in die DNA-Reparaturmechanismen und den programmierten Zelltod.

2.2. **pten**: Enger Zusammenhang zwischen pten-Inaktivierung und einer gesteigerten Angiogenese (Giri und Ittmann, 1999).

2.3. **Bcl-2-Familie**: Mutationen führen zum Verlust der p53-Funktion und damit zum Verlust der Zellzycluskontrolle.

## 3. Metastasierungssuppressorgene

## 4. Zelladhäsionsmoleküle

# Wachstumsfaktoren

---

## 5. Wachstumsfaktoren

**Die Progression des Prostatakrebses wird durch eine Expression von Wachstumsfaktoren und ihren Rezeptoren begleitet.**

**Es wird davon ausgegangen, dass Wachstumsfaktoren bei Prostatacarzinomen auch beim Übergang des Tumors zum androgenunabhängigen Status verantwortlich sind (Shi et al., 1996).**

# Wachstumsfaktoren

---

- 5.1. **Epidermale Wachstumsfaktoren: EGF und TGF- $\alpha$**  wirken auf Prostatacarzinom proliferationsfördernd.
- 5.2. **TGF- $\beta$** : Potenter Inhibitor der Proliferation, stimuliert Angiogenese.
- 5.3. **Fibroblastenwachstumsfaktoren**
- 5.4. **Familie der insulinähnlichen Wachstumsfaktoren**
- 5.5. **Familie der Nervenwachstumsfaktoren**
- 5.6. **Vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren**

# Apoptosefaktoren

## 6. Apoptosefaktoren

**6.1. Die Apoptose stellt einen wichtigen Regulationsmechanismus zur Entfernung unerwünschter Zellen dar. Defekte in diesem Prozess können die Krebsentwicklung begünstigen.**

**6.2. Die Steuerung der Apoptose erfolgt durch eine Reihe von Genen (Raff, 1992). Die wichtigsten sind bcl2 und ihm verwandte Mitglieder der bcl2-Familie. Bcl-2 stellt einen potenten Inhibitor der Apoptose dar (Hockenbery et al., 1990).**

**6.3. 62% der lokal begrenzten hormonsensiblen Prostatacarzinome und 100% der hormonrefraktären lokalen und metastasierten Carzinome zeigen immunhistochemisch eine Überexpression von bcl2 (Colombel et al., 1993).**

# Apoptosefaktoren

---

## 7. Metastasierungssuppressorgene

- 7.1. Transformierung der primären Prostatazelle zum metastatischen Phänotyp durch Deaktivierung spezifischer Gene z.B.: **nm23** hemmt Zelladhäsion

## 8. Topoisomerase II-alpha:

- 8.1. vermehrte Expression führt zu Tumorzellwachstum



# Produktion von PSA durch Carzinomzellen?

## Produzieren Prostatacarzinomzellen vermehrt PSA? Nein!

Vielfach wird fälschlicherweise davon ausgegangen, dass der erhöhte Plasma-PSA-Spiegel bei Vorliegen eines Prostatacarzinoms auf eine vermehrte Bildung von PSA im malignen Gewebe zurückzuführen sei.

Dass dem jedoch nicht so ist, zeigen Messungen der Konzentration des PSA im Tumorgewebe (1). Hierbei ließ sich gerade in den aggressiven Prostatacarzinomen sogar eine Verminderung der PSA-Produktion nachweisen (2).

Balk et al. (Houston) postulieren eine Barriere zwischen Epithelzelle und Kapillare.

(1). Stege R., Grande M., Carlstrom K., et al. 2000.

Prognostic significance of tissue prostate-specific antigen in endocrine-treated prostate carcinomas. Clin Cancer Res 6: 160 - 165

(2). Magklara A., Scorilas A., Szephan C., et al. 2000.

Decreased concentration of prostate-specific antigen and human glandular kallikrein 2 in malignant vs. Nonmalignant prostatic tissue. Urology 56:527 - 532

# Wie gelangt PSA ins Blut?

## **Epithelzellbarriere:**

Epithelzellen versperren einen Übergang des PSA ins Blut bis auf einen geringen Anteil, der als Normwert (2,5 - 4 ng/ml) bezeichnet wird.

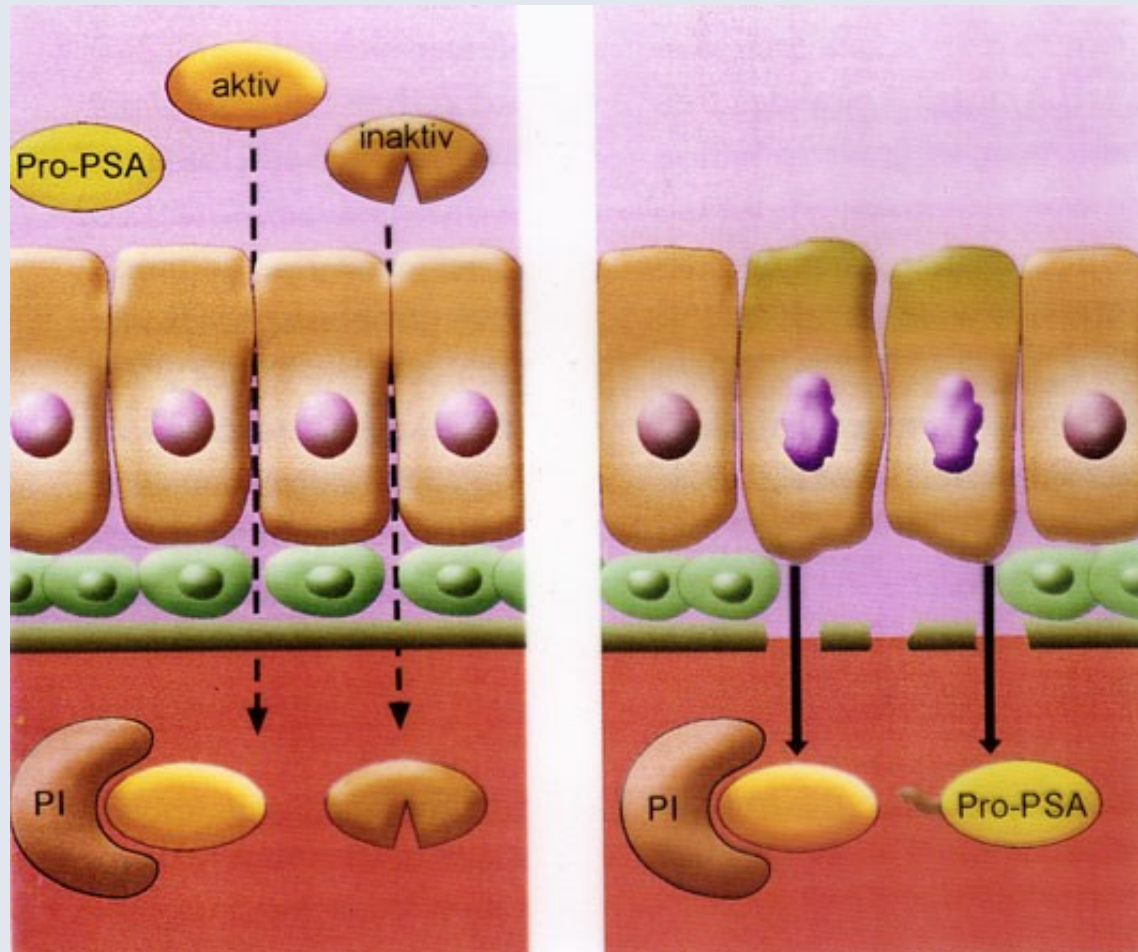
Barriere ist normalerweise dicht, bei Regeneration des Epithelgewebes erfolgt kurzfristig eine Erhöhung der Durchlässigkeit, somit gelangt ein kleiner Teil des PSA ins Blut. Wird dort schnellst möglich an alpha-1-Antichymotrypsin gebunden (komplexiert).

**Grund:** PSA ist eine Protease, d.h. zersetzt Eiweiße - auch Bluteiweiße!

## **Wie kann Durchlässigkeit erhöht werden?**

1. mechanische Manipulation
2. Entzündungen
3. Carzinom

# Wie gelangt PSA ins Blut?



# Wie gelangt PSA ins Blut ?

## 1. Prostataepithelzellen + Androgene :

Aktivierung des PSA-Gens und Produktion von Pro-PSA

## 2. Abspaltung von Peptid aus Pro-PSA :

Aktiviertes PSA im Seminalplasma

2.1. gelangt es ins Blut wird es durch alpha -1- Antichymotrypsin komplexiert (**c-PSA**)

2.2. das im Seminalplasma verbleibende aktivierte PSA wird von Proteasen inaktiviert und gelangt als freies PSA ins Blut (**f-PSA**)

# PSA-Quotient

1. Bei einem Prostata-Carzinom löst sich mit fortschreitendem Carzinom die Barriere auf  
↓
2. Krebszellen entleeren Sekret in subepitheliales Bindegewebe  
↓
3. mehr Pro-PSA tritt direkt ins Blut über, wird komplexiert  
↓
4. weniger durch Proteasen inaktivierte-PSA-Moleküle treten ins Blut über  
5. dadurch weniger freies PSA gebildet  
6. deshalb sinkt dieser Anteil im Blut  
↓
7. Folge: Der Quotient (f-PSA/c-PSA) sinkt.  
↓

**Bei einem PSA-Quotienten von mehr als 22 % ist die Wahrscheinlichkeit eines Prostatacarzinoms statistisch kleiner 10 %. Ist der Quotient kleiner 12 % liegt zu 90 % ein Carzinom vor. Oder: bei 25 % freies PSA ist mit 10 % mit einem CA zu rechnen, bei kleiner 10 % überwiegt das Krebsrisiko.**

# Therapieoptionen

## 1. Radikale Prostatektomie

### 1.1. Indikation:

- lokal begrenzter Tumor (T1, 2, a, b),
- keine Lymphknotenmetastasen

### 1.2. OP:

Lymphknoten-Dissektion → falls negativ - Entfernung der Prostata (Ruckpaul, Ganten)

### 1.3. Komplikationen:

- OP-Mortalität 1 %
- Impotenz 70 %
- Inkontinenz 5-30 %
- Zeugungsunfähigkeit 100 %
- Harnröhrenstrikturen ca. 6 %
- Rectumfisteln ca. 1 %

10 Jahre Überlebenszeit: 86 – 93 %

# Therapieoptionen

---

## 2. Radiotherapie

### 2.1. Indikation:

- lokal begrenztes Prostata-Carzinom (T1, T2a), heute unter adjuvanter und neoadjuvanter Gabe von Antiandrogenen auch pT3N0.

### 2.2. Formen:

- dreidimensional geplante konformale Radiotherapie (70 Gy)
- intensitätsmodulierte Radiotherapie (IM RT)
- High-dose-rate-Brachytherapie (HDR)

**10 Jahre Überlebenszeit rezidivfrei: 64 - 86 %**

# 2. Strahlentherapie

## 2.3. Komplikationen

- 1.Colitis
- 2.Cystitis
- 3.Urethritis
- 4.Urethrastriktor

## 2.4. Rezidivrisiko: 16 – 24%

- Konnte mit einer Hormonbehandlung signifikant gesenkt werden (P.Iversen,European Cancer Conference-EPC-Trialists Group)
- Risikoreduktion bei fortgeschrittenem Prostata-Ca durch adjuvante Antiandrogen-therapie 35% (Wirth, Dresden)



# **Kuratives Potential der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie**

---

## **Nachkontrollen anhand der PSA-Entwicklung, der Rezidive bzw. Metastasen:**

**In 27-53% kommt es zu einem Progress des Prostatacarzinoms nach radikaler Prostatektomie (5,7), da ca. 30% der Patienten understaged sind und /oder schon bei Diagnosestellung metastasiert haben. Gleiches gilt für die Radiotherapie.**

# Kuratives Potential der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie

---

## Daraus folgt:

1. Nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit radikaler Prostatektomie oder Radiotherapie werden dauerhaft geheilt - nämlich diejenigen mit einem lokal begrenzten Carzinom.
2. Männer mit einem Gleason-Score von 8-10 sowie einem PSA > 10 ng/ml und einer radikalen Prostatektomie:  
nur 21 % - 32 % überleben 5 Jahre rezidivfrei  
(7 - 9)
3. Der Einsatz sensitiver PSA-Testverfahren (RT-PCR) ergibt:  
Ein großer Teil der Patienten haben okkulte Metastasen bereits vor Durchführung einer Prostatektomie (10-14, Andrologieninfo, S.107, 9/2006).

# Gefahren der Brachytherapie

| *Urologie international*

## Brachytherapie der Prostata

### Wenn Radionuklidstäbchen in die Lunge wandern

Bei jedem dritten Patienten mit Prostatakarzinom, der mit Brachytherapie behandelt wird, muss man mit einer Absiedelung von Radionuklidstäbchen in der Lunge rechnen.

In den vergangenen 10 Jahren wurde die Brachytherapie immer häufiger bei Prostatakarzinom eingesetzt. Eine Lungenembolie machte 1991 auf die Möglichkeit einer Radionuklid-Wanderung von der Prostata in die Lunge aufmerksam. Die genauen Mechanismen dieses Phänomens sind nicht geklärt; man vermutet einen Übertritt der Radionuklidstäbchen in den venösen Plexus der Prostata mit anschließender Migration über das rechte Herz in den Lungenkreislauf. Bislang hat man Auswirkungen dieser Radionuklid-Wanderung noch

nicht mit Lungenfunktionstests abgeklärt. Dies holten Dr. Murali K. Ankem und Kollegen, New Brunswick/New Jersey, jetzt in einer retrospektiven Untersuchung an 83 Patienten nach, die zwischen 1998 und 2000 einer Brachytherapie der Prostata unterzogen worden waren. 15 bis 90 Tage nach dem Eingriff führten sie bei 58 von ihnen eine Röntgenaufnahme der Lunge durch.

In 21 Fällen (36,2 %) hatte eine Radionuklid-Migration stattgefunden. 34 der 4755 Stäbchen (0,71 %) fanden sich in den Lungen; 9 Patienten

hatten eine Einzelabsiedelung in der rechten Lunge, 3 in der linken. In 9 Fällen handelte es sich um multiple, bilaterale Absiedelungen. Ein Zusammenhang zwischen Radionuklid-Migration und -Typ bestand nicht. Allerdings fand sich ein Zusammenhang zwischen höherer Zahl an implantierten Stäbchen und Migrationshäufigkeit.

Eine spätere Radionuklid-Wanderung ist nicht zu erwarten; dies zeigten Röntgenkontrollen bei 21 Patienten nach einem medianen Followup von 16 Monaten. *eh*

Quelle: Ankem, M. K., et al.: Implications of radioactive seed migration to the lungs after prostate brachytherapy. *Urology* 59, 555 – 559, 2002

# Therapieoptionen

- **Radikale Prostatektomie (RPE) versus abwartendes Verhalten (AV)**
- **T1b,T1c,T2**
- **Gruppengröße:**
  - 1. RPE : 347
  - 2. AV : 348
- **Beobachtungszeit:** 1989-1999
- **Durchschnittsalter:** 65 Jahre
- **Resultate:** seit Studienbeginn verstarben in Gruppe
  - 1. RPE : 8.6 % = 30 Patienten
  - 2. AV : 14,4 % = 50 Patienten

# Therapieoptionen

---

## **3. Systemische Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Prostatacarzinoms**

### **Klassisches Schema:**

Hormontherapie mit Lh-RH-Analogon+/oder Antiandrogen, Chemotherapie, Schmerztherapie

3.1 bei fortgeschrittenem lokalem Carzinom (T3/T4)

3.2 bei metastasierendem Carzinom

# Therapieoptionen

---

## Neuer Ansatz nach Leibowitz:

Das Prostatcarzinom ist in der Mehrzahl der Fälle ein systemisches Geschehen und kein lokales, es muss deshalb primär systemisch behandelt werden. Bisher kann niemand den Zeitpunkt der Frühmetastasierung festlegen. Nach einer systemischen Therapie bleiben die Optionen einer radikalen Prostatektomie oder Radiotherapie immer noch bestehen. Deshalb wird eine Kombinationstherapie mit den folgenden drei Substanzen vorgeschlagen:

**LH-RH-Analogon + Antiandrogen + 5-a-Reduktasehemmer über einen Zeitraum von 13 Monaten.**

# Therapieoptionen

## 5-alpha-Reduktase-Hemmer:

- hemmt Umwandlung von Testosteron in Dihydrotestosteron
- 25 % weniger Carzinome als ohne Proscar ( Pless-Studie, 15)

## Antiandrogene:

- Flutamid
- Casodex
- blockieren den cytoplasmatischen Androgenrezeptor in der Prostatazelle.

## LH/RH-Analoga:

- Leuprorelin,
- Goserelin
- Blockade der Hoden und Nebennieren
- Kombination mit Antiandrogen ergibt substantiellen Überlebensvorteil (17-19)
- Die Therapie ist zeitlich auf 13 Monate begrenzt, da es sonst zur Mutation vom hormonsensiblen Stadium zur Hormonsensitivität (62 Mutationsschritte - Saric et al., 1999) kommt. Die Mutation zur „Refraktärität“ erfolgt in einem einzigen Schritt (eine Aminosäure).

# Diskussion der Dreifach-Hormonblockade

---

**Aufgrund der o.g. Ergebnisse ist eine Neubewertung der zur Zeit akzeptierten Standards der Therapie des Prostata-Carzinoms angebracht.**

1. Finasteride verlängert rezidivfreie Zeit (29).
2. Die Hormontherapie sollte frühestmöglich eingeleitet werden (31).
3. Messing et al. (32) berichten, dass auch bei Patienten nach radikaler Prostatektomie mit Lymphknotenmetastasen eine Hormonblockade die Überlebenszeit signifikant verlängert.
4. Sturm et al. (28, 29) berichten über eine signifikant verlängerte rezidivfreie Zeit nach Absetzen der dreifach Hormonblockade ohne Weiterbehandlung mit Finasterid. Nur 19 % der Patienten brauchten nach 3 Jahren eine Wiederholungsbehandlung.



# Diskussion der Dreifach-Hormonblockade

---

5. Optimierter Diagnosealgorithmus: Prostatitis ausschliessen.

PSA, freies PSA, PSA-Quotient, AP, SP und PAP, Testosteron und Dihydrotestosteron, CGA, NSE. PET/ MRT/ CT

6. Als Kontrollmechanismen unter Hormonapplikation: monatliche PSA-, CGA- und NSE-, AP-, PAP-, Testosteron-, DHT-Kontrolle

7. Nach Absetzen der Hormontherapie PET/ MRT / CT, dreimonatliche PSA-Testosteron-, AP-, PAP- Bestimmung

8. Erhaltungstherapie mit 5-alpha-Reduktasehemmer

9. Radiologie einmal pro Jahr

10. Als Kontrollmechanismen sollten Laborwerte alle drei Monate bestimmt werden.

# Diskussion der Dreifach-Hormonblockade

## Folgen der dreifach Hormonblockade:

1. Nach Absetzen einer 13-monatigen Dreifach-Hormonblockade wird sich ein PSA-Plateau von ca. 4 ng/ml einstellen. Normale Prostatazellen produzieren wieder PSA.

## Vorteil der Dreifach-Blockade:

1. Verträglichkeit
2. keine Impotenz
3. keine Inkontinenz
4. Lebenszeitverlängerung

## Symptome während der dreifach Hormontherapie:

1. Hitzewallungen
2. Stimmungsschwankungen
3. leichte Gelenkschmerzen
4. vergrößerte Brustdrüse
5. ca. 5 % bleiben impotent und haben einen Libidoverlust

# Therapieschema bei hormonrefraktären Prostatacarzinom

## Therapieoptionen bei Versagen der DHB:

1. **Komplette Androgenblockade weiterführen** wegen möglicher Rückmutationen
2. **Chemotherapie mit:** Taxotere, Decadron, Estracyt, Carboplatin
3. **Antiangiogener Cocktail:** Cox-2-Hemmer, Thalidomid
4. **Biphosphonate:** verringern die Zahl der Knochenmetastasen, machen Apoptose, Synergie mit Hormon- und Chemotherapie
5. **Testosteron:** falls PSA-Anstieg unter Antiandrogener Therapie, sofortiges Absetzen derselben und Gabe von Testosteron.
6. **eventuell:**
  - Erythropoetin
  - Antiemetika
  - H2-Blocker
  - Dexamethason

# Veränderung der Prostatacarzinomzellen unter Hormontherapie

---

## Hypothesen zur Hormonrefraktärität der Prostatacarzinomzelle - nach Isaacs 1992:

- Von Anfang existieren androgenabhängige sowie androgenunabhängige Zellklone.
- Bei Hormonentzug Apoptose der hormonsensiblen Zellklone.
- Die hormonrefraktären Zellklone wachsen unbeeinflusst weiter.
- Warum dann erst nach 2-3 Jahren nachweisbar und dann explosionsartig (schneller PSA-Anstieg)?
- Weshalb kommt es zu einem PSA-Abfall bei aggressiven Cas?
- Weshalb sind diese Zellen im Cholin-Pet unter Hormontherapie nicht anfärbbar?

# Veränderung der Prostatacarzinomzellen unter Hormontherapie

---

## Andere Theorien:

- Prostata-Carzinom besteht aus hormonsensiblen Zellklonen.
- Durch Mutation entstehen hormonsensitive Zellklone.
- Durch weitere Mutation entstehen hormonrefraktäre Zellen.
- Es gibt keine hormonrefraktären Zellen, sondern nur steroidhypersensitive (Balk et al.).
- Es gibt einen messbar hohen Prozentsatz (5-10%) von vornherein Androgenrezeptor-negativen Zellen (Bonkhoff et al.).

# Veränderung der Prostatacarzinomzellen unter Hormontherapie

- **Gibt es Erfahrungen mit der antiandrogenen Therapie?**

## Zweier-Kombination

- Patienten mit lokal oder lokal fortgeschrittenem Prostatacarzinom wurden mit **Antiandrogenen und LH/RH-Analoga** therapiert:
- Nach 7,7 bis 9,9 Jahren waren 85 % (T2, T3) der Behandelten ohne Anstieg des PSA (27).

## Dreier-Kombination

(Antiandrogen, LH/RH-Analogon, 5-alpha-Reduktase Hemmer)

- signifikant besser als Zweier-Kombination (28, 29).
- bessere Remissionszeiten als bei radikaler Prostatektomie, Strahlentherapie oder abwartendem Verhalten (28, 29) aufgrund der Gabe des 5-alpha-Reduktasehemmers ((MTOPS- bzw. PLESS-Studie) zu erwarten.
- Gabe eines 5-a-Reduktasehemmers reduziert P-Ca-Risiko um 25 - 30%.

# Zusammenfassung

	<b>Biopsie</b>	<b>radikale Prostatektomie</b>	<b>Bestrahlung</b>	<b>Hormontherapie</b>
<b>V O R T E I L E</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor</li> <li>• G 1, 2, 3,</li> <li>• Ausdehnung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor-Entfernung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor-Entfernung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor-Entfernung</li> <li>• Entfernung der Mikrometastasen</li> <li>• zeitlich begrenzt</li> <li>• wiederholbar</li> <li>• systemisch wirksam</li> <li>• down staging</li> <li>keine Inkontinenz</li> <li>keine Impotenz</li> </ul>
<b>N A C H T E I L E</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wunde → Tumoranschluß an das Gefäßsystem</li> <li>• fragliche Ausdehnung</li> <li>• Nadel kann daneben liegen</li> <li>• falls negativ Mehrfachbiopsien</li> <li>• Zellverschleppung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eventuell keine vollständige Entfernung</li> <li>• große Wunde, eventuelle Ankurbelung des Tumors</li> <li>• Impotenz</li> <li>• Inkontinenz</li> <li>• möglicherweise Auslösung der Metastasierung</li> <li>• lokal wirksam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nur bedingte Tumor-entfernung</li> <li>• Verkürzung der PSA-Vedopplungszeit</li> <li>• Prostatitis</li> <li>• Colitis</li> <li>• Cystitis</li> <li>• Urethritis</li> <li>• lokal wirksam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• biochemische Kastration</li> <li>• Hitzewallungen</li> <li>• Thrombose</li> <li>• Leberschäden</li> </ul>

# NEVER EVER GIVE UP!

Gib niemals auf!







**Dr. med. Karl-Ernst Ambs**  
**UROLOGISCHE PRIVATPRAXIS & PRAXISKLINIK**  
**IM MEDICO PALAIS**

**Medizinische Vortragsreihe**  
**Das Prostatacarzinom**

**Institut für minimal invasive innovative Verfahren bei Inkontinenz GmbH**

**Ärztliche Leitung: Dr. med. Karl-Ernst Ambs, Facharzt für Urologie, Biologe und Chemiker**

(Mitglied der deutschen Gesellschaft für Urologie, der deutschen Gesellschaft für Andrologie, der Gesellschaft für Inkontinenzhilfe sowie des Gesundheitsforums Rhein-Main e.V.)

**Parkstraße 6, 65812 Bad Soden am Taunus · Fon (0 61 96) 561 553 · Fax (0 61 96) 561 554**