

Digital-rektale Untersuchung, PSA-Bestimmung, transrektaler Ultraschall

Erfolgreiches Trio zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

VON M. SEITZ, P. STANISLAUS, CH. STIEF

Die Entwicklung eines Prostatakarzinoms scheint mit dem Anstieg des PSA-Werts einherzugehen. Aus verschiedenen Ländern gibt es zudem Hinweise, dass ein PSA-Screening die Mortalität des Prostatakrebses senken kann. Mit Spannung werden die Ergebnisse großer Studien erwartet. Unsere Autoren fordern schon jetzt auch bei asymptomatischen Männern die routinemäßige PSA-Messung.

Dr. med. Michael Seitz

Oberarzt, F.E.B.U.
Urologische Klinik
und Poliklinik
Klinikum der Uni-
versität München
– Großhadern



Das Ziel der Vorsorge besteht darin, das Prostatakarzinom (PCa) möglichst im Frühstadium zu diagnostizieren. Denn nur „lokal begrenzte“ Karzinome sind zu einem hohen Prozentsatz heilbar. Allerdings verursachen Tumoren in einem solch frühen Stadium keine Symptome, sodass sie bei beschwerdefreien Patienten ausschließlich durch regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen aufgedeckt werden können.

Diagnose zum richtigen Zeitpunkt

Die Schwierigkeit in der Diagnostik des Prostatakarzinoms liegt darin, dass dieses sehr langsam wächst. Ist der Tumor noch sehr klein, fällt die Diagnosestellung schwer. Hat die Geschwulst jedoch eine bestimmte Größe überschritten, ist Heilung nicht mehr möglich. Sinn der Früherkennung ist es also, die Karzinome zu erfassen, die aus dem unauffälligen Stadium herausgetreten sind, aber noch nicht die Grenze zu den nicht mehr

erfolgreich behandelbaren Tumoren überschritten haben.

Vorsorge ab 45 Jahren

Der Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen beinhaltet bei Männern ab 45 Jahren jährlich eine Prostata- und eine Genitaluntersuchung in Verbindung mit einer Untersuchung der Haut. Die Leistungen umfassen eine gezielte Anamnese (z.B. Fragen nach Veränderungen/Beschwerden), die Inspektion und das Abtasten des äußeren Genitale, das Abtasten der Prostata, die Tastuntersuchung der regionären Lymphknoten sowie die Beratung über das Ergebnis.

Ziel der Vorsorgeuntersuchung zur Früherkennung des PCa ist es, kleinste Veränderungen des Organs möglichst früh zu entdecken, um im Krankheitsfall optimale Heilungschancen wahrnehmen zu können. Die gängigen Untersuchungsmethoden der Prostata sind die digital-rektale Untersuchung (DRU), die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) und die Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA). Dabei zählen die beiden letztgenannten Untersuchungen nicht zum Leistungsinhalt der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchung und müssen daher privat in Rechnung gestellt werden (IGeL).

Tabelle 1
Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms und Prognose in Abhängigkeit der Primärtherapie

| Prognosegruppe | Kriterien | Therapieform | Heilungsrate |
|-----------------------|---|--------------|--------------|
| Low-risk PCa | PSA < 10 ng/ml Gleason-Score ≤ 6 cT1c | rPx | 92% |
| | | EBRT | 86% |
| | | Brachy-Tx | 84% |
| Intermediate-risk PCa | PSA 10–20 ng/ml Gleason-Score 7 cT2a und cT2b | rPx | 70% |
| | | EBRT | 68% |
| | | Brachy-Tx | 62% |
| High-risk PCa | PSA > 20 ng/ml Gleason-Score 8–10 ≥ cT2c | rPx | 55% |
| | | EBRT | 38% |
| | | Brachy-Tx | 22% |

rPx = radikale Prostatektomie, EBRT = perkutane Radiatio, Brachy-Tx = Brachytherapie, cT1c = stanzbiotisch gesichertes PCa, cT2a+b = PCa auf einen Prostatalappen beschränkt, ≥ cT2c = beide Prostatalappen befallen oder lokal fortgeschrittenes PCa

Digital-rektale Untersuchung

Unter den zur Verfügung stehenden diagnostischen Methoden ist die DRU die älteste und am wenigsten invasive Methode. Wird sie als alleinige Methode verwendet, liegt die Sensitivität bei 37% und die Spezifität bei 91%, wie eine groß angelegte europäische Studie gezeigt hat [31]. Gleichzeitig konnte verdeutlicht werden, dass die Sensitivität der DRU beim Nachweis des Prostatakarzinoms erst mit steigenden PSA-Werten zunimmt. Erst ab einem PSA-Wert von > 10 ng/ml, also im Bereich des Intermediate-risk-PCa (Tab. 1), bietet die DRU eine akzeptable Performance mit einer Sensitivität und Spezifität von 52% bzw. 83%. Dabei

liegt der positive Vorhersagewert (PPV) immerhin bei 83%.

Die Frage ist also, ob eine gezielte sinnvolle Vorsorgeuntersuchung die Prostatakarzinome erst im Intermediate-risk-Bereich entdecken darf. Die entscheidende Antwort auf diese Frage geht aus Tabelle 1 hervor. Wie aus den Heilungsraten nach radikaler Prostatektomie (10-Jahres-Daten) zu erkennen ist, verschlechtert sich die Kurationsrate vom Low-risk-PCa zum Intermediate-risk-PCa von 92 auf 70% und liegt beim High-risk-PCa nur noch bei 55%.

Prostata-spezifisches Antigen (PSA)

Die frühe Detektion eines Karzinoms kann mit der alleinigen digital-rektalen Untersuchung nicht gewährleistet werden. Deshalb ist die Bestimmung des PSA-Wertes in jedem Fall empfehlenswert und aus Sicht der Autoren obligat. Allerdings ist das prostata-spezifische Antigen (PSA) derzeit nur beim Nachweis von „suspektem Knoten“ oder einer „deutlichen Prostatavergrößerung“ Bestandteil der GKV-Leistung.

PSA wird fast ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata gebildet und findet sich in hoher Konzentration im Seminalplasma [30]. Es gilt als organspezifischer, nicht als tumorspezifischer Marker. Im Serum sind die PSA-Spiegel sowohl bei benignen Prostataerkrankungen (z. B. benigne Prostatahyperplasie, Prostatitis) als auch beim Prostatakarzinom erhöht. Dennoch ist der PSA-Wert ein sensitiverer Parameter für die Verdachtsdiagnose des Prostatakarzinoms als die DRU und der transrektale Ultraschall (TRUS) [8].

Die Inzidenz eines stanzbiotisch-gesicherten Prostatakarzinoms bei PSA-Werten zwischen 4,0 und 10 ng/ml liegt bei ca. 30–35%. Nur geringfügig darunter bei 22–30% liegt die Inzidenz des Prostatakarzinoms im PSA-Bereich zwischen 2,5 und 4 ng/ml [9, 13, 16, 17, 22]. Auch Tumoren im unteren PSA-Bereich (2,5–4 ng/ml) können klinisch relevante Malignome darstellen.

Wenngleich häufig nicht zu palpieren und kleiner in Bezug auf das Tumorzellvolumen (s. o.) zeigen Prostatektomiedaten, dass hinsichtlich des TNM-Stadiums und des Gleason-Scores keine Unterschiede zu Malignomen im PSA-Bereich von 4–10 ng/ml festgestellt werden. Darüber hinaus sind mehr als 80% der Prostatakarzinome im unteren PSA-Bereich organbegrenzt und können so der wesentlich schonenderen potenz- und kontinenz-erhaltenden kurativen Prostatektomie zugeführt werden [24].

PSA steigt mit dem Krebsrisiko

Retrospektive Untersuchungen an über 20000 gefrorenen Blutproben gesunder Männer (Physicians' Health Study, Studienbeginn 1982), bei denen später ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, zeigen folgenden Zusammenhang: Männer, deren PSA-Werte bei Studienbeginn bei 1–1,5 ng/ml, 2–3 ng/ml und 3–4 ng/

ml lagen, hatten im Vergleich zu Männern mit einem PSA-Wert von < 1,0 ng/ml ein zweifach, fünffach bzw. achtfach erhöhtes Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken [12]. In einer weiteren retrospektiven Studie mit einem Follow-up von 17 Jahren konnte sogar nachgewiesen werden, dass mit steigendem initialem PSA-Wert (auch innerhalb des Normbereichs) die krebs-spezifische Mortalität ansteigt [18]. Eine longitudinale Screening-Studie mit insgesamt 26111 Patienten und einem medianen Follow-up von vier Jahren demonstrierte, dass Männer mit einem initialen PSA-

Wert < 1,0 ng/ml bzw. zwischen 1 und 2,5 ng/ml ein 1%iges bzw. 8%iges Risiko hatten, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Im PSA-Bereich von 2,6–4 ng/ml lag diese Perspektive bei 20%, zwischen 4,1 und 10 ng/ml bei 31% und bei PSA-Werten jenseits von 10 ng/ml bei 56%. Darüber hinaus konnte bei 42% der Männer mit einem initialen PSA zwischen 2,5 und 4,0 ng/ml gezeigt werden, dass im Verlauf von vier Jahren ein weiterer Anstieg auf über 4,0 ng/ml erfolgte, während dies bei Männern mit initialem PSA-Wert < 1,0 ng/ml nur in 2% der Fälle auftrat [1]. Diese Ergebnisse stimmen mit zwei weiteren longitudinalen Studien überein [4, 29, Tab. 3].

Ab welchem PSA-Wert ist eine Biopsie zur Abklärung sinnvoll?

Auch wenn in den meisten klinischen Studien und in der täglichen Routine ein Schwellenwert von 4,0 ng/ml angenommen wird, existiert kein international anerkannter Konsens, ab welchem PSA-Wert eine biopsische Abklärung anzustreben ist. Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen treten klinisch relevante (High-Grade-Karzinome) in nicht unerheblichem Ausmaß auch im Niedrig-PSA-Bereich (0–4 ng/ml) auf. Basierend auf diesen Befunden wird in einigen Institutionen die Indikation zur Prostatastanzbiopsie bereits ab einem PSA-Wert von 2,5 ng/ml gestellt, da die in diesem

INFO

Gleason-Score
 Der Gleason-Score setzt sich zusammen aus der Summe der beiden häufigsten mikroskopisch nachweisbaren Wachstumsmuster des PCa. Ein Gleason-Score von 2 definiert die am wenigsten aggressive Wachstumsvariante, während ein Gleason-Score von 10 die maximal aggressive biologische Variante mit hohem Metastasierungspotenzial beschreibt.

Bereich diagnostizierten Karzinome mit einer sehr guten Prognose aufwarten [6]. Der Nachteil besteht darin, dass eine Vielzahl von Patienten mit einer Verdachtsdiagnose konfrontiert und stanzbiotisch abgeklärt wird. Andererseits ist bei einem Cut-off von 4 ng/ml ein Drittel der Karzinome bereits lokal fortgeschritten, bei einem PSA > 10 ng/ml sind es sogar 50%.

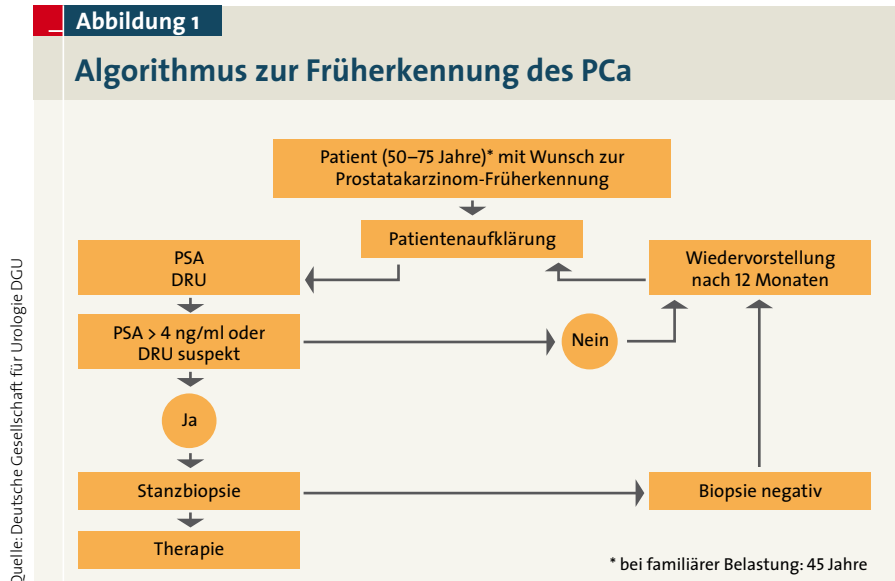
Sicherheit durch weitere Parameter

Um die Aussagefähigkeit der PSA-Bestimmung zu optimieren, wurde eine Vielzahl von zusätzlichen PSA-Parametern untersucht und mit dem Erkrankungsrisiko korreliert:

- PSA-Density (PSA-Konzentration in Abhängigkeit zum Prostatavolumen
- Molekulare PSA-Isoformen
- Alters- und prostatavolumenabhängige Normwerte
- PSA-Velocity (PSA-Anstiegszeit in ng/ml pro Jahr)
- PSA-Quotient (Verhältnis des freien zum gebundenen PSA).

Am vielversprechendsten im klinischen Alltag erscheint die Bestimmung des PSA-Quotienten sowie die PSA-Velocity. Unter Verwendung eines Grenzwertes von 27% für fPSA (freies PSA) im Bereich zwischen 2,6 und 4 ng/ml für tPSA (Gesamt-PSA) werden 90% der tatsächlich vorhandenen Karzinome diagnostiziert, 81% der Tumoren sind organbegrenzt [20]. Man muss sich darüber in Klaren sein, dass bei höheren Grenzwerten zwar Biopsien eingespart, dafür aber einige Karzinome übersehen werden [2].

In einer aktuellen Studie an 11861 Männern, für die über ein Zeitintervall von zwei Jahren mindestens zwei gemessene PSA-Konzentrationen vorliegen, beträgt die Prävalenz des Prostatakarzinoms auf dem Boden einer klassischen Sextantenbiopsie 8% in der Altersgruppe von 50–59 Jahren, 14,9% in der Altersgruppe von 60–69 Jahren und 17,9% bei Männern > 70 Jahren. Sensitivität und Spezifität eines PSA-Cut-off



< 2,5 ng/ml und einer PSA-Velocity > 0,4 ng/ml pro Jahr liegen bei 50–59-jährigen Männern mit 82,1% und 80,7% bzw. 84,3% und 72,4% signifikant höher als die klassischen Indikationskriterien (PSA > 4 ng/ml, PSA-Velocity > 0,75 ng/ml pro Jahr). Dieser Zusammenhang verdeutlicht, dass das Prostatakarzinomrisiko für junge Männer mit niedrigem PSA-Wert und geringer PSA-Velocity (0,4–0,75 ng/ml pro Jahr) deutlich unterschätzt wird [21, 28].

Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Beurteilt werden beim transrektalen Ultraschall:

- Größe
- Form und Lage der Drüse
- Echoinhomogenitäten der Prostata
- Kapsel der Prostata
- Angrenzende Strukturen (z.B.

Samenblasen, neurovaskuläre Bündel und Rektumschleimhaut).

Prostatakarzinome stellen sich in der Mehrzahl der Fälle (60–70%) als echoarme Areale dar, wohingegen 20–30% der Prostatakarzinome ein gleiches Echomuster wie das umgebende Prostatagewebe aufweisen [10]. Für die Stadieneinteilung ist eine Beurteilung des kapselüberschreitenden Wachstums, der Infiltration des periprostatatischen Fettgewebes, der Samenblaseninfiltration, der Invasion des Blasenhalsses und der Infiltration des Rektums von Bedeutung. Allerdings erlaubt auch der TRUS keine sichere Beurteilung des endgültigen pathohistologischen Befundes. So kann für die Kapselpenetration eine Sensitivität von 63% und eine Spezifität von 78% und für die Samenblaseninfiltration eine Sensitivität von 62% und eine Spezifität von 81% nachgewiesen werden [25]. 3D-TRUS, Power-Doppler-TRUS und Kontrastmittelverstärkter-TRUS führen zu keiner wesentlichen Verbesserung der Sensitivitäten und Spezifitäten bei der Detektion oder bei der Diskriminierung zwischen T2- und T3-Prostatakarzinomen [26].

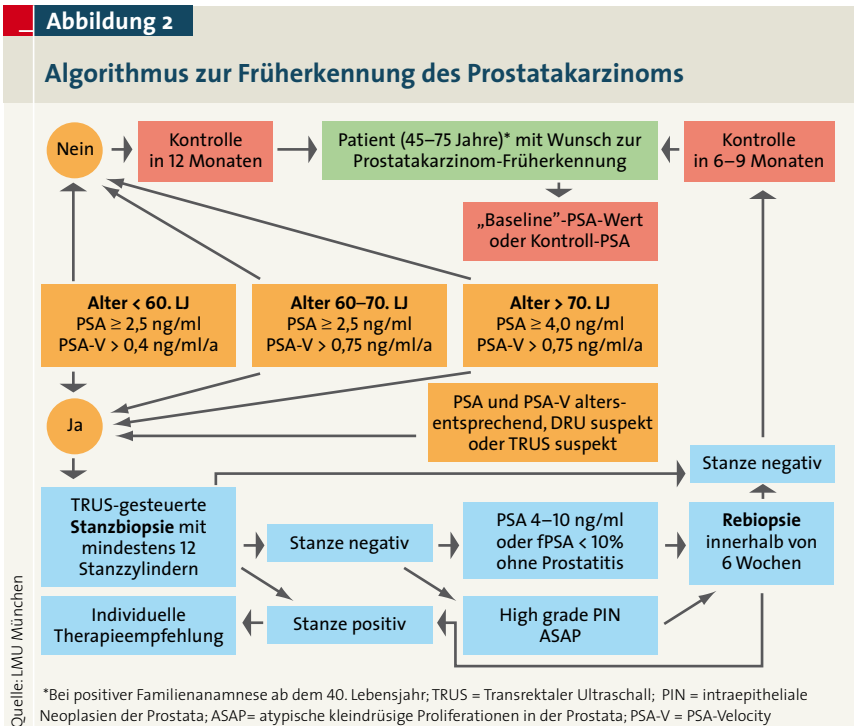
Verhältnis zwischen DRU, TRUS und PSA

Die PPV verschiedener Kombinationen diagnostischer Verfahren bei der Vorsorge des Prostatakarzinoms rangieren zwischen 20 und 80%. Wenn eine Untersuchungsmodalität pathologisch ist,

Tabelle 2
7-Jahres-Erkrankungsrisiko in Abhängigkeit vom initialen PSA-Wert

| PSA-Wert | Männer mit PCa (%) | Männer mit High-Grade PCa* (%) |
|---------------|--------------------|--------------------------------|
| ≤ 0,5 ng/ml | 6,6 | 12,5 |
| 0,6–1,0 ng/ml | 10,1 | 10,0 |
| 1,1–2,0 ng/ml | 17,0 | 11,8 |
| 2,1–3,0 ng/ml | 23,9 | 19,1 |
| 3,1–4,0 ng/ml | 26,9 | 25,0 |

*High-Grade PCa definiert als Gleason-Score von 7 bis 10 [29]



liegt die positive Biopsierate bei 6–25%, bei zwei Abnormalitäten liegt diese bereits bei 18–60%, während diese Zahl auf 56–72% ansteigt, wenn sowohl die DRU, der TRUS und der PSA Auffälligkeiten zeigen [3].

Zeitliche Folge und Inhalt einer Vorsorgeuntersuchung

Wie den Leitlinien wichtiger Fachgesellschaften zu entnehmen ist, spielt der Wunsch des Patienten zur Früherkennung eine wesentliche Rolle (Abb. 1). Einziges Entscheidungskriterium zur Prostatastanzbiopsie stellen die DRU und ein erhöhter PSA-Wert > 4 ng/ml dar. In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology – EAU) wird sie lediglich bei suspektem DRU und erhöhtem PSA-Wert empfohlen. Gleichzeitig wird festgehalten, dass bisher kein Cut-off-Wert beim PSA existiert und bei jüngeren Patienten häufig ein Grenzwert unter 2–3 ng/ml verwendet wird.

Vorsorgeuntersuchungen wie auch die Indikation zur Prostatabiopsie können aber individualisiert auf der Grundlage einer Risikostratifizierung festgelegt werden. Bei der Abwägung des Risikos spielen insbesondere der

initiale („Baseline“-)PSA-Wert, das Alter des Patienten und die positive Familienanamnese eine Rolle.

Empfehlungen

- **Den Leitlinien der Amerikanischen Krebsgesellschaft (American Cancer Association, ACA) und der Amerikanischen Gesellschaft für Urologie (American Association of Urology, AUA) entsprechend** sollten alle Männer vor dem 50. Lebensjahr (bei positiver Familienanamnese mit dem 40. Lebensjahr) jährlich eine DRU und eine PSA-Bestimmung erhalten. Alternativ kann bei jedem Mann ab dem 40. Lebensjahr unabhängig von der Familienanamnese eine Routine-PSA-Bestimmung durchgeführt werden. Männer, deren tPSA höher ist als der Medianwert der altersentsprechenden Kontrollgruppe (0,6 ng/ml in der 4. Dekade; 0,7 ng/ml in der 5. Dekade), sollten eine jährliche Vorsorgeuntersuchung (DRU und PSA) in Betracht ziehen, da sie ein dreifach erhöhtes Risiko haben, innerhalb von 10 bis 25 Jahren ein Prostatakarzinom zu entwickeln [1, 11, 12].

- **Die Leitlinien des „National Comprehensive Cancer Network“** empfehlen einen „Baseline“-PSA-Wert ab dem

40. Lebensjahr. Bei einem tPSA von $\geq 0,6$ ng/ml sollte eine jährliche Vorsorge fortgesetzt werden (www.nccn.org). Männer ab dem 50. Lebensjahr mit einem „Baseline“-tPSA von < 1,0 ng/ml und einer normalen DRU benötigen nach diesen Leitlinien nur alle drei Jahre eine Vorsorgeuntersuchung, ansonsten ebenfalls jährlich [5]. Bei Männern, deren tPSA ≤ 1 ng/ml liegt und die das 65. Lebensjahr überschritten haben, kann davon ausgegangen werden, dass eine weitere Vorsorgeuntersuchung nicht notwendig ist [7].

Mit dem LMU-Algorithmus zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ergibt sich die Möglichkeit, individualisiert eine Risikostratifizierung festzulegen. Bei der Abwägung des Risikos spielen insbesondere der initiale („Baseline“-)PSA-Wert, das Alter des Patienten und die positive Familienanamnese eine Rolle. Gleichzeitig fließen die DRU, der PSA und der TRUS mit in die Beurteilung ein (Abb. 2).

Literatur unter www.mmw.de

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Michael Seitz
Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München – Großhadern
Marchioninstr. 15, D-81377 München
Tel.: 089/7095-7741, Fax: 089/7095-4746
E-Mail: michael.seitz@med.uni-muenchen.de

Koautoren: Dr. med. Peter Stanislaus, Prof. Dr. med. Christian Stief

Fazit

Entgegen der deutschen und europäischen Leitlinien zur Früherkennung des Prostatakarzinoms sollte insbesondere bei jüngeren Patienten (< 60. Lebensjahr) der Schwellenwert des PSA-Wert auf 2,5 ng/ml herabgesetzt werden. Aus Sicht der Autoren sind bei der Früherkennung des PCa die DRU, der PSA und der TRUS unabdingbar. Eine Risikostratifizierung sollte individuell immer unter Berücksichtigung der Risiken und Benefits einer Frühdetektion des Prostatakarzinoms mit dem Patienten diskutiert werden.

Keywords

Digital-rectal Examination, PSA and Transrectal Ultrasound for Easy Detection of Prostate Cancer

Prostate cancer – PSA – Prostate specific antigen – DRE – TRUS

Literatur:

1. Antenor, JA, Han, M, Roehl, KA et al.: Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol* 172 (2004), 90-93.
2. Aragona, F, Pepe, P, Motta, M et al.: Incidence of prostate cancer in Sicily: results of a multicenter case-findings protocol. *Eur Urol* 47 (2005), 569-574.
3. Aus, G, Abbou, CC, Bolla, M et al.: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 48 (2005), 546-551.
4. Aus, G, Bergdahl, S, Loddington, P et al.: Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol* 51 (2007), 659-664.
5. Aus, G, Damber, JE, Khatami, A et al.: Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. *Arch Intern Med* 165 (2005), 1857-1861.
6. Carter, HB, Epstein, JI, Chan, DW et al.: Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *Jama* 277 (1997), 1456-1460.
7. Carter, HB, Landis, PK, Metter, EJ et al.: Prostate-specific antigen testing of older men. *J Natl Cancer Inst* 91 (1999), 1733-1737.
8. Catalona, WJ: Screening for prostate cancer. *Lancet* 343 (1994), 1437.
9. Catalona, WJ, Smith, DS, Ornstein, DK: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *Jama* 277 (1997), 1452-1455.
10. Devonec, M, Fendler, JP, Monsallier, M et al.: The significance of the prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *J Urol* 143 (1990), 316-319.
11. Fang, J, Metter, EJ, Landis, P et al.: Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 58 (2001), 411-416.
12. Gann, PH, Hennekens, CH, Stampfer, MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *Jama* 273 (1995), 289-294.
13. Gilbert, SM, Cavallo, CB, Kahane, H et al.: Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 65 (2005), 549-553.
14. Helgesen, F, Holmberg, L, Johansson, JE et al.: Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumors. *J Natl Cancer Inst* 88 (1996), 1216-1221.
15. Hoffman, RM, Clanon, DL, Littenberg, B et al.: Using the free-to-total prostate-specific antigen ratio to detect prostate cancer in men with nonspecific elevations of prostate-specific antigen levels. *J Gen Intern Med* 15 (2000), 739-748.
16. Horninger, W, Berger, AP, Rogatsch, H et al.: Characteristics of prostate cancers detected at low PSA levels. *Prostate* 58 (2004), 232-237.
17. Humphrey, PA, Keetch, DW, Smith, DS et al.: Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. *J Urol* 155 (1996), 816-820.
18. Kuller, LH, Thomas, A, Grandits, G et al.: Elevated prostate-specific antigen levels up to 25 years prior to death from prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13 (2004), 373-377.
19. Labrie, F, Candas, B, Dupont, A et al.: Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 38 (1999), 83-91.
20. Lujan, M, Paez, A, Sanchez, E et al.: Prostate specific antigen variation in patients without clinically evident prostate cancer. *J Urol* 162 (1999), 1311-1313.
21. Moul, JW, Sun, L, Hotaling, JM et al.: Age adjusted prostate specific antigen and prostate specific antigen velocity cut points in prostate cancer screening. *J Urol* 177 (2007), 499-503; discussion 503-494.
22. Otori, M, Wheeler, TM, Dunn, JK et al.: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol* 152 (1994), 1714-1720.
23. Oliver, SE, May, MT, Gunnell, D: International trends in prostate-cancer mortality in the „PSA ERA“. *Int J Cancer* 92 (2001), 893-898.
24. Pepe, P, Panella, P, D'Arrigo, L et al.: Should men with serum prostate-specific antigen < or =4 ng/ml and normal digital rectal examination undergo a prostate biopsy? A literature review. *Oncology* 70 (2006), 81-89.
25. Rorvik, J, Halvorsen, OJ, Servoll, E et al.: Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 73 (1994), 65-69.
26. Roscigno, M, Scattoni, V, Bertini, R et al.: Diagnosis of prostate cancer. State of the art. *Minerva Urol Nefrol* 56 (2004), 123-145.
27. Schroder, FH, van der Maas, P, Beemsterboer, P et al.: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 90 (1998), 1817-1823.
28. Sun, L, Moul, JW, Hotaling, JM et al.: Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged <50 years. *BJU Int* 99 (2007), 753-757.
29. Thompson, IM, Pauler, DK, Goodman, PJ et al.: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 350 (2004), 2239-2246.
30. Wang, MC, Valenzuela, LA, Murphy, GP et al.: Purification of a human prostate specific antigen. 1979 [classical article]. *J Urol* 167 (2002), 1226-1230.
31. Schröder, F.H., van der Maas, P, Beemsterboer, P, Kruger, A.B, Hoedemaeker, R., Reitbergen, J, Kranse, R.: Evaluation of the Digital Rectal Examination as a Screening Test for Prostate Cancer