پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال نوزدهم، شماره ۲، پی در پی ۹۸، صفحات ۸۶ تا ۹۰
خرداد و تیر ۱۳۹۳

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۶/۱۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱/۱۹

# حساسیت و ویژگی PSA سرم، نسبت PSA آزاد به PSA کل و یافته‌های سونوگرافی ترانس رکتال در تشخیص سرطان پروستات

*دکتر منصور جمالی زواره‌ای[۱]، دکتر محمدرضا نوروزی*[۲]، دکتر محسن آیتی[۳]، دکتر حسن جمشیدیان[۴]، دکتر بنت‌الهدی رجایی[۵]، دکتر فائزه قاسمی[۶]*

۱. استاد پاتولوژی، مرکز پاتولوژی، بیمارستان امام خمینی، تهران
۲. استاد اورولوژی، مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۳. استاد اورولوژی، مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۴. دانشیار اورولوژی، مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۵. دستیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۶. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

## چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در مردان بوده و روش‌های تشخیصی گوناگونی برای آن پیشنهاد شده است. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی یافته‌های این روش‌های تشخیصی مختلف از جمله بیوپسی با گاید سونوگرافی، نتایج پاتولوژی، سطح سرمی PSA کل و آزاد، و یافته‌های سونوگرافی ترانس رکتال در بیماران مشکوک به سرطان پروستات می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مقطعی، کلیه‌ی اطلاعات موجود در پرونده‌ی بیمارانی که به علت بالا بودن سطح سرمی PSA، تحت بررسی با روش اندوسونوی رکتال و بیوپسی قرار گرفته بودند، بررسی شده و سطح PSA، PSA آزاد، تشخیص پاتولوژی و نتایج سونوگرافی در نمونه‌های آنها جمع‌آوری و بین دو گروه سرطانی و بدون سرطان، مورد مقایسه قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** بر اساس یافته‌های پاتولوژی، از ۲۲۰ پرونده، ۲۵٪ مبتلا به سرطان پروستات بودند. سن بیماران مبتلا به سرطان پروستات ۶۹/۱±۸/۶ سال بود. سطح PSA سرمی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات، به طور معناداری بیشتر از سایر بیماران بود (۱۷/۵±۱۹/۵ ng/dl در مقابل ۱۰/۵±۸/۱ ng/dl) (P=۰/۰۰۳). در نقطه‌ی برش ۴ ng/dl، حساسیت PSA در تشخیص کانسر پروستات ۹۲ درصد و اختصاصیت آن ۲ درصد بود. با در نظر گرفتن نقطه‌ی برش ۱۰ درصد برای نسبت PSA آزاد به PSA کل، حساسیت این نسبت در تشخیص سرطان پروستات، ۱۷ درصد و اختصاصیت آن ۸۲ درصد بود. همچنین حساسیت سونوگرافی با محوریت ضایعه‌ی هیپواکو در تشخیص سرطان پروستات ۳۴ درصد و اختصاصیت آن ۹۳ درصد محاسبه شد.

**نتیجه‌گیری:** اندازه‌گیری PSA کل و آزاد و همچنین محاسبه‌ی نسبت این دو، در کنار سونوگرافی ترانس رکتال، از روش‌های تشخیصی مطلوب برای کانسر پروستات می‌باشند.

**واژگان کلیدی:** سرطان پروستات، سونوگرافی ترانس رکتال، پاتولوژی، بیوپسی، PSA

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:
Jamali Zawarei M, Nowroozi MR, Ayati M, Jamshidian H, Rajaei B, Ghasemi F. Sensitivity and specificity of serum PSA, free to total PSA ratio and transrectal ultrasonography findings in prostate cancer detection. Pejouhandeh 2014;19(2):86–90.

## مقدمه

سرطان پروستات، یکی از علل شایع مرگ ناشی از کانسر می‌باشد. در ایالات متحده، سرطان پروستات شایع‌ترین کانسر احشایی می‌باشد. در سال ۲۰۱۰، تعداد ۲۱۸ هزار مورد جدید سرطان پروستات و حدود ۳۲ هزار مرگ ناشی از آن گزارش گردید (۱). خطر ایجاد سرطان پروستات در طول عمر در یک مرد آمریکایی، ۱۶ درصد است، اما خطر مرگ ناشی از این سرطان تنها ۲/۹ درصد می‌باشد (۲). در ایران در سال ۸۸ ASR (age specific rate) این سرطان، ۱۲/۵۹ گزارش شد

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر محمدرضا نوروزی؛ مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه ادراری تناسلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ تلفن: ۶۱۱۹۲۷۶۴ (۰۲۱)؛ پست الکترونیک: mrnowroozi@tums.ac.ir

و این در حالی است که در سال ۲۰۰۸ متوسط ASR جهانی ۲۷/۹ بوده است (۳). به نظر می‌رسد این افزایش شیوع، به علت افزایش تشخیص بیماری به دنبال برنامه‌های غربالگری باشد که برای این بیماری انجام می‌شود (۴).

در حال حاضر استراتژی تشخیصی سرطان پروستات، شامل استفاده از ترکیب معاینه انگشتی مقعد (DRE)، سطح PSA (prostate serum antigen) سرم و سونوگرافی ترانس رکتال پروستات همراه با بیوپسی است که قابل اعتماد بوده و کافی می‌باشد (۵).

مطالعات تخمین زده‌اند که افزایش PSA، ۵ تا ۱۰ سال پیش از بروز تظاهرات بالینی بیماری اتفاق می‌افتد (۶). بیشتر سرطان‌های شناسایی شده با DRE به تنهایی، از نظر بالینی یا پاتولوژیک، در مرحله‌ی پیشرفته هستند. بنابراین PSA و DRE تا حدودی مکمل بوده و ترکیب آنها می‌تواند جهت افزایش میزان کلی شناسایی کانسر، کمک‌کننده باشد (۷). نتایج DRE و یا PSA هر کدام به تنهایی، ارزش اخباری متوسط ۱۵ تا ۳۰ درصد دارند. اگر DRE و PSA و سونوگرافی ترانس رکتال پروستات مثبت باشند، احتمال داشتن سرطان پروستات تا ۶۰ درصد افزایش می‌یابد. این ارزش اخباری باعث می‌شود که PSA به تنهایی برای غربالگری سرطان پروستات استفاده نشود. اما وقتی PSA با DRE و سونوگرافی ترانس رکتال پروستات همراه شود، حساسیت و ویژگی آن افزایش می‌یابد. اگر هر دوی DRE و PSA منفی باشند، احتمال داشتن سرطان پروستات فقط ۲ درصد است (۸).

اندازه‌گیری PSA آزاد، برای افتراق بین سرطان پروستات و هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (benign prostatic hyperplasia–BPH)، لازم می‌باشد. دکتر کریستنسون و همکارانش نشان دادند که در هر بیمار، PSA آزاد به PSA کل، نسبت خاصی دارد. بیمارانی که سرطان پروستات پیشرفته دارند، مقدار PSA آزاد کمی دارند. در این بیماران، PSA بیشتر به صورت باند شده با مهارکننده‌های پروتئاز سرم دیده می‌شود (برخلاف بیمارانی که BPH دارند). در نتیجه، اگر مقدار PSA آزاد کمتر از ۲۰ درصد باشد، ارزش اخباری مثبت سرطان پروستات، افزایش یافته و احتمال تشخیص سرطان پروستات، بیشتر از ضایعات خوش‌خیم پروستات خواهد بود (۹).

بیوپسی تحت راهنمایی سونوگرافی (sono guided trans-rectal needle biopry of prostate gland) برای تشخیص سرطان پروستات لازم است. ترکیبی از DRE، PSA، سونوگرافی پروستات و بیوپسی، هنگام سونوگرافی می‌تواند سرطان پروستات را که هنوز محدود به ارگان و کاملاً درمان پذیر است، خیلی خوب تشخیص دهد.

در مطالعه‌ی حاضر، یافته‌های تصویربرداری هنگام بیوپسی سوزنی پروستات از طریق سونوگرافی با سطح سرمی PSA، PSA آزاد و یافته‌های پاتولوژی در بیماران مشکوک به سرطان پروستات، مقایسه و بررسی شده است.

نقطه‌ی برش (cut off point) سطح غیر طبیعی PSA در بسیاری از مطالعات غربالگری، ۴ ng/ml در نظر گرفته می‌شود (۱۰). از اهداف کاربردی این مطالعه می‌توان به تعیین فراوانی انواع ضایعات همراه در نمونه‌های پاتولوژی مبتلایان به سرطان و گروه خوش‌خیم (مانند پروستاتیت، تکثیر آسینال و کلسیفیکاسیون) و نیز تعیین حساسیت و ویژگی سونوگرافی ترانس رکتال پروستات و PSA در تشخیص سرطان پروستات، اشاره کرد.

## مواد و روش‌ها

در یک مطالعه‌ی مقطعی توصیفی در سال ۱۳۹۰، نمونه‌ها از بیمارانی که به علت بالا بودن سطح PSA، تحت بیوپسی با روش اندوسونوی رکتال قرار گرفته و جهت بررسی به یک مرکز پاتولوژی فرستاده شده بودند، انتخاب شدند. داده‌ها به طور تصادفی از پرونده‌ی بیماران، بایگانی پاتولوژی و مرکز تصویربرداری که شامل سطح PSA، PSA آزاد، تشخیص پاتولوژی، نتایج سونوگرافی، سن بیماران و ضایعات همراه با بدخیمی بودند، جمع‌آوری و ثبت شدند. سپس داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

پرونده‌ی کلیه‌ی بیماران، مطالعه و تعداد ۲۲۰ نمونه با سطح اطمینان ۹۵٪ و میزان خطای ۵٪، مورد بررسی قرار گرفتند.

اطلاعات کمّی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت تعداد و درصد گزارش شدند. استاندارد طلایی در این پژوهش، تشخیص پاتولوژی است که مقیاس خوش‌خیم، بدخیم و مشکوک دارد. به منظور تحلیل داده‌ها، از آزمون‌های آماری کای اسکوار و تی استفاده و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

تعداد ۲۲۰ بیمار مبتلا به بزرگی پروستات در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که میانگین سن آنها ۸/۴±۶۸/۷ سال و در محدوده‌ی ۴۴ تا ۹۰ سال بود.

سطح سرمی PSA در بیماران، ۱۲/۳±۰/۸۳ ng/ml و در محدوده‌ی ۰/۳تا ۷۸ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. سطح سرمی PSA آزاد، ۲/۳۵±۰/۸ ng/ml و در محدوده‌ی ۰/۱ تا ۳۳ نانوگرم در میلی‌لیتر قرار داشت. نسبت PSA آزاد به PSA کل در بیماران، ۰/۱۹±۰/۰۰۷ و در محدوده‌ی ۰/۰۱ تا ۰/۹۵ بود.

نتایج سونوگرافی در بیماران به شرح زیر بود: در سونوگرافی ترانس رکتال، در ۱۶۹ نفر (۷۶٪) از بیماران، هیچ‌گونه ضایعه‌ای مشاهده نشد. در ۲۱ مورد (۹٪) کلسیفیکاسیون، در ۳۰ مورد (۱۳٪) ضایعات هیپواکو و در ۳ نفر (۱٪) کیست گزارش شده بود.

در گزارش‌های پاتولوژی بیماران، ۵۵ مورد (۲۵٪) بدخیمی وجود داشت. هیپرپلازی فیبروآدنوماتوز در ۱۵۳ نفر (۶۹٪)، پروستاتیت مزمن در ۹۴ نفر (۴۲٪)، Small Acinar Proliferation در ۲۱ نفر (۹٪) و PIN در یک نفر (۰/۵٪) گزارش شده بود.

سن بیماران مبتلا به سرطان پروستات ۶۷/۱۱±۸/۵ سال و در گروه بدون بدخیمی ۶۳/۹±۸/۳ سال بود که تفاوت آماری معناداری نداشت (P<۰/۴). سطح PSA سرمی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات به طور معناداری بیشتر از سایر بیماران بود (۱۷/۵±۱۹/۵ ng/dl در مقابل ۱۰/۵±۸/۱ ng/dl) (P=۰/۰۰۳). سطح سرمی PSA آزاد نیز در بیماران مبتلا به سرطان پروستات، ۳/۸±۶/۵ ng/dl محاسبه شد که از سایر بیماران (۱/۸۶±۱/۷۸ ng/dl) بیشتر بود (P=۰/۰۰۰۱).

در سطوح PSA معادل ۴ ng/dl و کمتر، از میان ۹ بیمار ۳ نفر (۳۳٪) دچار بدخیمی بودند. در سطوح PSA بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در دسی‌لیتر، در ۲۴ نفر از ۱۲۶ نفر (۱۹٪)، بدخیمی مشاهده شد. از میان ۸۴ بیمار دارای PSA بالاتر از ۱۰ نیز ۲۹ نفر (۳۴٪) دچار بدخیمی بودند. بر این اساس، با در نظر گرفتن نقطه برش ۴ ng/dl، میزان نتایج منفی کاذب، ۳۳٪ بود. این در حالی است که با در نظرگرفتن نقطه‌ی برش ۳ ng/dl برای PSA سرمی، موارد منفی کاذب ۲۸٪ و با در نظر گرفتن نقطه‌ی برش ۳/۵ ng/dl، موارد منفی کاذب، ۲۵٪ بود.

حساسیت و ویژگی انواع تست‌های تشخیصی به کار رفته، در جدول ۱ گزارش شده است.

**جدول ۱. حساسیت و ویژگی انواع تست‌های تشخیصی، برای تشخیص کانسر پروستات.**

| تست تشخیصی | حساسیت (درصد) | اختصاصیت (درصد) |
|---|---|---|
| PSA کل با نقطه برش ۴ ng/dl | ۹۲ | ۲ |
| ضایعه هایپواکو در سونوگرافی ترانس‌رکتال | ۳۴ | ۹۳ |
| نسبت PSA آزاد به PSA کل با نقطه برش ۱۰٪ | ۱۷ | ۸۲ |

## بحث

در مطالعه‌ی مشابهی که توسط Men و همکارانش در سال ۲۰۰۱ انجام شد، کارآیی تست‌های تشخیصی مختلف از جمله سونوگرافی ترانس رکتال، بیوپسی با راهنمایی سونو و PSA، در تشخیص سرطان پروستات، بررسی شد. در مطالعه‌ی مذکور، مقادیر PSA در بیماران مبتلا به کارسینوم پروستات به طور قابل توجهی بالاتر از سایر بیماران بود (۱۱).

در یک مطالعه‌ی کوهورت بزرگ، ۸۰ تا ۸۵ درصد از بیماران، مقادیر PSA کمتر از ۴ ng/ml، ۱۰ تا ۱۵ درصد بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و ۲ تا ۵ درصد، بیشتر از ۱۰ ng/ml داشتند. میزان شناسایی کارسینوم برای مقادیر کمتر از ۴ ng/ml در حدود ۱۰ درصد، بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به میزان ۲۰ تا ۲۵ درصد و در مقادیر بالاتر از ۱۰ ng/ml، به ۳۰ تا ۵۰ درصد افزایش پیدا می‌کرد (۱۲). در مطالعه‌ی حاضر، در سطوح PSA معادل ۴ ng/dl و کمتر، از بین ۹ بیمار، ۳ نفر (۳۳٪) دچار بدخیمی بودند. در سطوح PSA بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در دسی‌لیتر، ۱۹٪ بدخیمی مشاهده شد. از میان ۸۴ بیمار دارای PSA بالاتر از ۱۰ ng/dl نیز ۳۴٪ دچار بدخیمی بودند. همچنین، حساسیت PSA در تشخیص سرطان پروستات، ۹۲ درصد و ویژگی آن ۳٪ به دست آمد. البته، تعداد افراد با این میزان از PSA در مطالعه‌ی ما بسیار کم بود و شاید در این محدوده، حساسیت و ویژگی محاسبه شده، قابل اطمینان نباشد. به نظر می‌رسد نقطه‌ی برش ۴ ng/ml که در سایر مطالعات نیز ذکر شده است، به عنوان نقطه‌ی برش مناسب جهت استفاده در غربالگری سرطان پروستات می‌باشد. اما همان‌گونه که مشاهده می‌شود، علیرغم حساسیت بالا، این تست ویژگی پایینی در شناسایی

سرطان پروستات دارد. بنابراین، لازم است تست مکملی با اختصاصیت بالا در کنار این تست به کار رود.

اندازه‌گیری نسبت PSA (نسبت PSA آزاد به PSA کل) موجب افزایش ویژگی آزمایش PSA کل در مقادیر بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر و پس از DRE منفی می‌شود و به همین دلیل، اندازه‌گیری آن در دستورالعمل‌ها توصیه می‌گردد (۱۳). در این مطالعه، با در نظر گرفتن نقطه‌ی برش ۱۰ درصد برای نسبت PSA آزاد به PSA کل، حساسیت این نسبت در تشخیص سرطان پروستات، ۱۷ درصد و ویژگی آن، ۸۲ درصد بود. به این ترتیب به نظر می‌رسد این تست از ویژگی مناسبی جهت تشخیص سرطان پروستات برخوردار بوده و در صورت به کار بردن نتایج این دو تست در کنار هم (PSA کل و PSA آزاد)، نتایج مطلوبی حاصل خواهد شد.

همچنین در این پژوهش، حساسیت سونوگرافی (ضایعه‌ی هیپو اکو) در تشخیص سرطان پروستات، ۳۴ درصد و ویژگی آن، ۹۳ درصد محاسبه شد. ارزش اولتراسوند در تشخیص سرطان پروستات، به دلیل افزایش بروز سرطان پروستات (شایع‌ترین سرطان در مردان) در طی دهه گذشته، افزایش یافته است. ارزش اولتراسوند gray-scale در تشخیص سرطان پروستات، به طور گسترده‌ای ارزیابی شده است. در مطالعه‌ی Men و همکارانش، با توجه به حساسیت و ویژگی قابل قبول سونوگرافی، توصیه شده است که در مقادیر PSA بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، در صورت مشاهده‌ی نتایج غیر طبیعی سونوگرافی ترانس رکتال پروستات، انجام بیوپسی ضروری خواهد بود (۱۱). استفاده از مواد حاجب، نقش اولتراسوند را در تشخیص سرطان پروستات تغییر داده است. پیشرفت‌هایی که در تکنیک‌های اولتراسوند حاصل شده، باعث افزایش هر چه بیشتر نقش مواد حاجب شده است. گزارش‌های اولیه از Contrast-enhanced که جریان خون پروستات را بررسی می‌کند، نشان داد که اولتراسوند با استفاده از مواد حاجب می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را به اولتراسوند معمولی اضافه کند (۱۴).

در مجموع، بر اساس نتایج این پژوهش، اندازه‌گیری سطح سرمی PSA، تستی بسیار حساس در تشخیص سرطان پروستات می‌باشد، اما اختصاصیت این تست چندان مطلوب نیست. در عوض، اندازه‌گیری نسبت PSA آزاد به PSA کل، از اختصاصیت بالایی در تشخیص سرطان پروستات برخوردار است که بر همین اساس می‌توان از این دو تست به صورت مکمل در کنار هم استفاده نمود. علاوه بر این، سونوگرافی ترانس رکتال نیز از سایر روش‌های تشخیصی سرطان پروستات می‌باشد که بر اساس نتایج این مطالعه، حساسیت و اختصاصیت نسبتاً مطلوبی دارد. ارزیابی بیماران مشکوک به سرطان پروستات با این تست‌ها، کماکان توصیه می‌شود.

پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، به ارزیابی ارزش تشخیصی سایر تست‌ها از جمله دانسیته‌ی PSA (نسبت PSA به حجم غده پروستات) در تشخیص سرطان پروستات پرداخته شود. همچنین پیشنهاد می‌شود، مطالعات آینده به صورت کوهورت آینده‌نگر انجام شود و طی آن، وضعیت بالینی بیماران و پیشرفت بیماری در کنار نتایج به دست آمده از تست‌های تشخیصی بررسی و مقایسه گردد و به این ترتیب نتایج دقیق‌تری از قدرت پیشگویی این تست‌ها در پیش‌آگهی و سیر سرطان پروستات، فراهم آید.

ناقص بودن برخی پرونده‌ها، از جمله محدودیت‌های انجام این طرح بود که در مواجهه با این مشکل، پرونده‌های ناقص از مطالعه حذف شدند.

## *REFERENCES*


1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010;60:277–300.

2. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2007. Available at http://seer.cancer.gov/csr/1975–2004/, based on November 2006 SEER data submission.

3. Iran Cancer Report 1388. Available from: http://ircancer.ir.

4. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, *et al*. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005;55: 10–30.

5. Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, Lévesque J, *et al*. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. Prostate 2000;45(1):19–35.

6. Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Cruijsen IW, Damhuis RA, Schröder FH, *et al*. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 2003;95:868–78.

7. Sheikh M, Sinan T, Kehinde EO, Hussein AY, Anim JT, Al-Hunayan AA. Relative contribution of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in interpreting serum prostate-specific antigen values for screening prostate cancer in Arab men. Ann Saudi Med 2007;27(2):73–8.

8. Mc Gahan JP, Goldberg BB. Diagnostic ultra sound. 2nd ed. New York: Informa Healthcare; 2008. p. 899–911.

9. Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen MT, Cockett AT, *et al*. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993;150(1):100–5.

10. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. J Urol 1992;147(3 Pt 2):841–5.

11. Men S, Cakar B, Conkbayir I, Hekimoglu B. Detection of prostatic carcinoma: the role of TRUS, TRUS guided biopsy, digital rectal examination, PSA and PSA density. J Exp Clin Cancer Res 2001;20(4):473–80.

12. Luboldt HJ, Altwein JE, Bichler KH, Czaja D, Hüsing J, Fornara P, *et al*. Early recognition of prostate carcinoma. Initial results of a prospective multicenter study in Germany. Project Group for Early Detection DGU-BDU Laboratory diagnosis Professional Circle. Urologe A 1999;38(2):114–23.

13. Fachgesellschaften. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich medizinischer Fachgesellschaften.S3-Leitlinie: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Fru¨herkennung des Prostatakarzinoms); 2002. www.awmf-online.de

14. Frauscher F, Klauser A, Berger AP, Halpern EJ, Feuchtner G, Koppelstaetter F, *et al*. The value of ultrasound (us) in the diagnosis of prostate cancer. Radiologe 2003;43(6):455–63.