

PSA-Screening beim Prostatakarzinom

Verfasser

Priv.-Doz. Dr. med. L. Pientka, M.P.H., Dipl.-Soz.wiss.

Augusta-Kranken-Anstalt Bochum

Arbeitsgruppe Klinische Epidemiologie

Universität Witten/ Herdecke

Bochum, Juni 1998

Inhaltsverzeichnis

A	Abstract	1
B	Executive Summary	3
C	Hauptdokument	7
C.1	Policy Question	7
C.2	Hintergrund/Einführung	8
C.2.1	Beschreibung der Zielkonditionen	8
C.2.2	Beschreibung der Technologie	41
C.2.3	Beschreibung der Intervention	49
C.3	Forschungsfragen	59
C.4	Methodik	60
C.4.1	Zielpopulation/Ergebnisparameter	60
C.4.2	Datenquellen und Recherche	61
C.4.3	Bewertung der Informationen	61
C.5	Ergebnisse	62
C.5.1	Beschreibung der berücksichtigten Publikationen und qualitative Informationssynthese	62
C.5.2	Nicht berücksichtigte Publikationen	88
C.6	Diskussion	94
C.6.1	Bezugsrahmen	94
C.6.2	Methodik	94
C.6.3	Ergebnisse	95
C.7	Schlußfolgerungen	97
C.8	Quellenangaben	98

Anhang

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms.....	10
Tabelle 2:	Geschätztes Erkrankungsrisiko für ein Prostata-Karzinom bei einem 50-jährigem Mann weißer Hautfarbe, nach Walther, 1995.....	12
Tabelle 3:	Altersspezifisch Prävalenz eines Prostata-Karzinoms in 8 Autopsie-Studien, nach Coley, 1997a.....	13
Tabelle 4:	Zeitlicher Trend der Stadienverteilung und altersadjustierten Inzidenz fortgeschrittener Prostata-Karzinome amerikanischer Männer, 1979-1992, nach Mandelson, 1995.....	15
Tabelle 5:	Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung bei frühen Prostata-Karzinomen in der Örebro-Studie, nach SBU, 1996.....	18
Tabelle 6:	Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert für die DRU alleine oder in Kombination mit anderen Untersuchungen, nach Selley, 1997.....	23
Tabelle 7:	Analyse der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach radikaler Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom, nach Selley, 1997.....	29
Tabelle 8:	Krankheitsprogress nach radikaler Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom, nach Selley, 1997.....	30
Tabelle 9:	Häufigkeit von längerfristigen Nebenwirkungen der Behandlung lokal begrenzter Prostatakarzinome, nach Wasson, 1993.....	31
Tabelle 10:	Geschätzte 10-Jahres Krankheits-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit in zwei Studien, nach SBU, 1996.....	33
Tabelle 11:	Geschätzte Krankheitsspezifische Mortalität bei Prostata-Karzinom in zwei Studien (95 % Konfidenzintervall), nach SBU, 1996.....	33
Tabelle 12:	Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach radikaler Prostatektomie, Strahlentherapie und kontrolliertem Zuwarten, nach SBU, 1996.....	33
Tabelle 13:	Variabilität der Patientencharakteristika in Behandlungsstudien von T2-Prostatakarzinomen, nach Middleton, 1995.....	34

Tabelle 14:	Überlebenswahrscheinlichkeiten in Behandlungsstudien von T2-Prostatakarzinomen, nach Middleton, 1995.....	35
Tabelle 15:	Ergebnisse von konservativ behandelten Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Karzinom, nach Selley, 1997.....	38
Tabelle 16:	Überlebenswahrscheinlichkeit von konservativ behandelten Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Karzinom, nach Selley, 1997.....	39
Tabelle 17:	Zahl der Patienten mit Kapsel-übergreifendem Prostata-Karzinom im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten, nach SBU, 1996.....	39
Tabelle 18:	Krankheitsfreie und krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Karzinom, nach SBU, 1996.....	40
Tabelle 19:	Patienteneigenschaften und Behandlungsergebnisse bei klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom, nach Wasson, 1993.....	40
Tabelle 20:	Sensitivität, Spezifität, positiver/ negativer Vorhersagewert für PSA bei Früherkennung auf Prostatakarzinom, nach Selley, 1997.....	44
Tabelle 21:	Häufigkeit eines Prostatakarzinoms bei drei unterschiedlichen PSA-Grenzwerten, nach Selley, 1997.....	45
Tabelle 22:	Sensitivität, Spezifität, positiver/ negativer Vorhersagewert für eine PSA-Meßung bei der Diagnostik auf Prostatakarzinom bei Patienten, nach Selley, 1997.....	45
Tabelle 23:	PSA-Screening-Empfehlungen von Fachgesellschaften und anderen Institutionen, nach Mandelson, 1995.....	51
Tabelle 24:	Screening-Studien und Entdeckungsrate bei unterschiedlichen Methoden, nach Selley, 1997.....	54
Tabelle 25:	Daten von sechs Studien als Basis für eine Übersicht diagnostischer Methoden für das Prostatakarzinom-Screening, nach SBU, 1996.....	55
Tabelle 26:	Zusammenfassung von Prostatakarzinom-Screening-Studien, nach Parkes, 1995.....	56
Tabelle 26 (Forts.):	Zusammenfassung von Prostatakarzinom-Screening-Studien, nach Parkes, 1995.....	57

Tabelle 27: Positiver Vorhersagewert verschiedener Untersuchungsverfahren und deren Kombination: Ergebniszusammenfassung nach Altersverteilung und Biopsie-Kriterien, nach SBU, 1996.....	58
Tabelle 28: Graduierung der Evidenz, USPSTF, 1996.....	83
Tabelle 29: Abgestufte Empfehlungen, USPSTF, 1996.....	83
Tabelle 30: Beschreibung der berücksichtigten Publikationen.....	85

Abkürzungsverzeichnis

ACP	American College of Physicians
ACS	American Cancer Society
AHTAC	Australian Health Technology Advisory Committee
BCOHTA	British Columbia Office of Health Technology Assessment
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CEAP	Clinical Efficacy Assessment Project
CETS	Conseil d'évaluation des technologies de la sante du Quebec
DRU	digital-rektale Untersuchung
ERSPC	European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer
HSRProj	Health Services Research Project
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service
OTA	Office of Technology Assessment
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (trial)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAD	PSA-Dichte
PSAV	PSA-Velocity
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

PSA-Screening beim Prostatakarzinom

Pientka L (Bochum)

A Abstract

Fragestellung: Das Prostatakarzinom gehört zu den häufigsten Karzinomen des Mannes und betrifft vor allem höhere Altersgruppen. Aufgrund der demographischen Entwicklung wird das Prostatakarzinom in den nächsten Jahren ein wesentliches gesellschaftliches Gesundheitsproblem darstellen. Durch die Verfügbarkeit eines relativ preiswerten Labortests, nämlich des Prostataspezifischen Antigens (PSA), wird weltweit diskutiert, ob durch ein Screening mehr Vor- als Nachteile für die Behandlung des Prostatakarzinoms zu erwarten sind. Nach den vorliegenden Daten stellt sich in allen westlichen Ländern das Problem aus epidemiologischer und medizinischer Sicht als vergleichbar dar, da die benutzte Technologie und die Voraussetzungen für ihren Einsatz praktisch unabhängig sind von einer spezifischen Struktur des jeweiligen Gesundheitssystems. Aufgrund dieser Tatsache ist die Übertragbarkeit der international verfügbaren Evidenz als gegeben anzunehmen.

Methodik: Zur Beantwortung dieser Fragen wurden alle wesentlichen Einrichtungen, die sich mit Health Technology Assessment befassen, angeschrieben. Des Weiteren wurde in den Datenbanken MEDLINE, DARE und CURRENT CONTENTS systematisch recherchiert. Ebenfalls wurde eine universitäre PSA-Datenbank (Münster) in Anspruch genommen und zusätzlich wurden anhand der HTA-Berichte und systematischen Reviews Handrecherchen durchgeführt. Die vorliegenden Publikationen wurden auf ihre methodische Qualität anhand von Checklisten überprüft. Die Informationssynthese erfolgt beschreibend und in einer tabellarischen Darstellung.

Ergebnisse: Zum Thema Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms fanden sich sieben HTA-Berichte, drei systematische Reviews und zwei Leitlinien. Eine deutsche Publikation konnte nicht identifiziert werden. Die wesentlichen Aussagen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Die Methodik der PSA-Bestimmung bedarf einer weiteren Standardisierung.
- Es liegt keine Evidenz aus randomisierten Studien zum PSA-Screening vor.
- Die vorliegende Evidenz zum Prostatakarzinom-Screening beruht auf methodisch problematischen Untersuchungen.
- Auch unter der Annahme, daß durch ein Screening mehr Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom identifiziert würden, läßt sich dieses ohne das Vor-

liegen von randomisierten klinischen Studien zur Therapie nicht empfehlen.

- Unter wissenschaftlichen und ökonomischen Perspektiven sollte vor einer routinemäßigen Einführung eines Prostatakarzinom-Screenings auf die Ergebnisse der laufenden randomisierten Studien gewartet werden.
- Vor einer PSA-Bestimmung sollten Vor- und Nachteile von Diagnostik und Therapie mit dem Patienten besprochen werden.
- Ein unbeschränkter Zugang zur Anordnung von PSA-Untersuchungen erscheint derzeit nicht effektiv und effizient.

Schlußfolgerungen: Aus den vorliegenden Untersuchungen läßt sich eindeutig feststellen, daß es derzeit keine wissenschaftliche Evidenz für ein Prostatakarzinom-Screening anhand der PSA-Bestimmung oder einer anderen Methode gibt. Aus wissenschaftlicher Perspektive kann somit ein Prostatakarzinom-Screening nicht befürwortet werden. Vor einer individuellen Durchführung eines PSA-Tests sollten mit den Patienten die Vor- und Nachteile diskutiert werden. Diese Tatsache und die Probleme bei der Interpretation der verschiedenen PSA-Parameter stellen an die Kompetenz des den Test veranlassenden Arztes hohe fachliche Anforderungen. Aus diesen Gründen sollte die Möglichkeit einer routinemäßigen Anwendung des PSA-Tests als Screening-Untersuchung überdacht werden. Es wäre zu überlegen, ob die Durchführung eines Prostata-Screenings, vor allem durch einen PSA-Tests, an qualitative Voraussetzungen wie z.B. spezifische Fortbildungsmaßnahmen zu knüpfen wäre.

B Executive Summary

Fragestellung: Im Rahmen des Projekts „Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung ‘Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien’ in der Bundesrepublik“ sollte die Übertragbarkeit von im Ausland erarbeiteten Verfahrensbewertungen auf bundesdeutsche Verhältnisse anhand von Beispielthemen überprüft werden.

Das PSA-Screening beim Prostatakarzinom bietet sich als Thema an, weil international diesem Problem aus zwei Gründen große Bedeutung beigemessen wird:

- häufige und ökonomisch bedeutsame Erkrankung
- Verfügbarkeit einer einfach anzuwendenden Screening-Technologie

Internationale Daten zeigen, daß das Prostatakarzinom in fast allen Ländern zu den fünf häufigsten Krebsformen des Mannes zählt, wobei aufgrund der demographischen Entwicklung dieses vor allem für die westlichen Ländern gilt. Es kann davon ausgegangen werden, daß z.B. ein 50jähriger weißer Amerikaner ein Lebensrisiko von 24% hat ein Prostatakarzinom zu bekommen, während das lebenslange Risiko, wegen eines klinisch relevanten Prostatakarzinoms diagnostiziert zu werden, nur 9.5% beträgt und 2,9% das Risiko, an einem solchen zu versterben. Durch drei Gründe wird mit einer Zunahme der Diagnose „Prostatakarzinom“ gerechnet

- häufige Durchführung des PSA-Tests
- Zunahme der Operation wegen einer benignen Prostatahyperplasie
- Zunahme der Biopsien

Das Problem der Epidemiologie des Prostatakarzinoms besteht darin, daß bei der Mehrheit der von einem Prostatakarzinom betroffenen Männer keine Symptome auftreten werden. Die für eine Progression wesentlichen Risikofaktoren lassen sich derzeit ohne invasiven Eingriff nicht bestimmen. Bis auf eine familiäre Belastung und Alter sind sonst keine Risikofaktoren gesichert. Durch die breite Verfügbarkeit der primären Diagnostik (PSA-Test und digital-rektale Untersuchung) sowie der weiterführenden Methoden wie transrektalem Ultraschall (TRUS) und Biopsie besteht in der öffentlichen Meinung eine große Erwartungshaltung hinsichtlich der Vorteile eines Prostatakarzinom-Screenings. Dabei muß allerdings beachtet werden, daß die Qualität dieser Untersuchungen nur unzulänglich bekannt und Standardisierungsproblemen unterworfen wird. Von den Behandlungsoptionen gehört die radikale Prostatektomie derzeit zum häufigsten therapeutischen Eingriff beim Prostatakarzinom. Allerdings sind die Vorteile im Vergleich z.B. zum kontrollierten Zuwarten umstritten.

Aus diesem Grund sollten im Rahmen dieses Berichtes folgende Fragen beantwortet werden:

- Läßt sich anhand von wissenschaftlichen Untersuchungen (vor allem randomisierten Studien) der Nutzen eines PSA-Screenings beim Prostatakarzinom belegen?
- Kann der PSA-Test routinemäßig von allen betroffenen Ärzten ohne Bedenken eingesetzt werden?
- Lassen sich präzise Evidenzlücken definieren?

Methodik: Es wurden einerseits alle Publikationen der im Forschungsbericht der Arbeitsgruppe HTA analysierten Forschungsinstitutionen zu diesem Thema herangezogen. In Ergänzung dazu wurden weitere HTA-Institutionen kontaktiert und Übersichtsartikel, systematische Reviews und Leitlinien begutachtet. Des Weiteren wurden wesentliche Primärartikel durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert und, soweit für das Thema von Bedeutung, in den Bericht eingeschlossen. Dazu wurden die Datenbanken MEDLINE, CURRENT CONTENTS und die COCHRANE-CD benutzt. Um eine möglichst gute und breite Informationsbasis zu haben, wurden alle zugänglichen HTA-Berichte, systematischen Reviews und Leitlinien sowie Konsensuspapiere in die Analyse einbezogen. Diese wurden anhand von Checklisten hinsichtlich der Nachvollziehbarkeit, der Informationsgewinnung, der Bewertung und der Zusammenfassung beurteilt. Das Ergebnis wird beschreibend und in tabellarischer Form dargestellt.

Ergebnisse: Insgesamt findet sich eine große Zahl von Publikationen zum Thema Screening und Prostatakarzinom. Insgesamt wurden sieben HTA-Berichte, drei systematische Reviews und zwei Leitlinien identifiziert. Eine deutsche Publikation wurde nicht gefunden.

Die HTA-Berichte aus den USA (OTA, 1995), England (NHS 2, 1997), Kanada (BCOHTA, 1993) und Australien (AHTAC, 1996) sind die Publikationen, die die methodischen Kriterien am besten erfüllen. Zusammen mit den anderen HTA-Berichten kommen sie zu fast identischen Ergebnissen:

- keine Evidenz für den Nutzen eines Prostatakarzinom-Screenings
- keine Evidenz für die Vorteile eines PSA-gestützten Prostatakarzinom-Screenings
- keine ausreichende Evidenz für die Beurteilung der therapeutischen Optionen

Aufgrund dieser unsicheren Evidenzlage wird allgemein empfohlen, vor einer individuellen Durchführung z.B. des PSA-Tests eine ausreichende Aufklärung des Patienten durchzuführen. Aus ökonomischer Perspektive wird vor einer routinemäßigen

Einführung eines Prostatakarzinom-Screenings gewarnt. Zu fast identischen Ergebnissen kommen die systematischen Reviews. In den Leitlinien und Konsensuspapieren findet sich demgegenüber eine heterogene Meinung, die eindeutig mit der Qualität des Berichtes korreliert. In mehr auf Evidenz gestützten Berichten wird auch eher eine kritische Meinung vertreten. Während die amerikanischen Präventionsleitlinien, die auf international anerkannt hohem Niveau erstellt wurden, eindeutig gegen jegliche Form eines routinemäßigen Screenings optieren, kommt in methodisch schwachen Publikationen, wie einigen Leitlinien (ACS 1997, NCCN 1997) und Konsensuspapieren eine diametral entgegengesetzte Meinung zum Tragen. Hier wird allerdings ohne Evidenz auf die Vorteile des Screenings rekurriert und eindeutig abgelehnt, auf die Ergebnisse laufender Studien zu warten.

In fast allen mit einem Literaturverzeichnis versehenen Publikationen wird die gegenwärtige Datenlage ähnlich wahrgenommen. Die Unterschiede treten nur in der Interpretation der Ergebnisse auf. Während aus klinisch-epidemiologischer Sicht aufgrund der methodischen Probleme der verfügbaren Studien vor einem PSA-Screening gewarnt wird, kommen eher klinisch orientierte Leitlinien zu einem positiven Urteil pro Screening.

Schlußfolgerung: Aufgrund der guten Vergleichbarkeit der internationalen Daten mit der deutschen Situation läßt sich eindeutig feststellen, daß es derzeit keine Evidenz für ein routinemäßiges PSA-Screening beim Prostatakarzinom gibt. Wegen der beträchtlichen Probleme bei der Interpretation des PSA-Tests und der allgemein anerkannten Notwendigkeit, vor Durchführung des Tests eine ausführliche Aufklärung beim Patienten vorzunehmen, sollte der unbeschränkte Zugang zu dieser Untersuchung nicht erfolgen. Es wäre zu überlegen, ob die Durchführung eines Prostata-Screenings, vor allem durch einen PSA-Test, an qualitative Voraussetzungen zu knüpfen wäre. Möglichkeiten wären Nachweise spezifischer Fortbildungsmaßnahmen oder Qualifikationsnachweise, wie sie z.B. für die Ultraschalluntersuchung bereits etabliert sind. Wesentliche Inhalte wären die Kenntnis der Interpretation von PSA-Werten und ausreichende Erfahrung mit den bestehenden Therapieoptionen.

Vor einer positiven Entscheidung über die routinemäßigen Einführung des PSA-Tests sollten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- positive Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien zum Screening
- positive Ergebnisse aus randomisierten klinischen Studien zur Therapie
- Untersuchungen zu Patientenpräferenzen in Deutschland

Aufgrund der international weitgehend akzeptierten Auffassung, daß sowohl Screening- als auch Behandlungsstudien mindestens einen Zeitraum von 10 Jahren umfassen sollten, erscheint es derzeit nicht sinnvoll, vor Beendigung der laufenden Studien weitere Forschungsprojekte zu beginnen.

C Hauptdokument

C.1 Policy Question

Die Häufigkeit des Prostata-Karzinoms nimmt weltweit stark zu. Dieser Trend ist vor allem auf zwei Faktoren zurückzuführen. Zum einen auf die demographische Entwicklung mit einer überproportionalen Zunahme hoch- und höchstbetagter Männer, zum anderen auf die Einführung eines Labortests, dem Prostataspezifischen Antigen (PSA), der die Diagnostik des Prostatakarzinoms deutlich vereinfacht hat. Allerdings weist das Prostatakarzinom eine Besonderheit auf, die sich vereinfachend auf den Satz reduzieren läßt, daß mehr Männer mit einem Prostatakarzinom sterben als an einem. Während in Autopsie-Untersuchungen ein Prostatakarzinom häufig gefunden wird, weist nur ein geringer Anteil der betroffenen Männer klinische Zeichen auf und ein noch geringerer Anteil stirbt an diesem Karzinom. Aufgrund der bereits erwähnten Faktoren hat sich das Prostatakarzinom zu einem bedeutenden Männer-Karzinom entwickelt, dessen gesundheitliche und ökonomische Bedeutung in den nächsten Jahren stark zunehmen wird. Vor diesem Hintergrund hat natürlich die Einführung des PSA die Hoffnung erweckt, daß durch eine Früherkennung diesem Trend zu begegnen wäre und durch den frühzeitigen Beginn einer Behandlung das Schicksal der Betroffenen positiv gestaltet werden könnte.

Dieser Bericht geht der Frage nach, ob die hohen Erwartungen an ein PSA-Screening derzeit von empirischen Untersuchungen gestützt werden und welche Meinung gegenwärtig in den vorhandenen HTA-Berichten, Leitlinien und Literaturübersichten dazu vertreten wird.

Alle diese Ziele sollen nach Meinung der Befürworter eines Prostatakarzinom-Screening u.a. durch die Anwendung des PSA-Tests erfüllt werden.

Derzeit besteht kein Konsensus in der Ärzteschaft bezüglich der Effektivität von Screening-Tests und den Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms. Ebenfalls besteht keine Übereinstimmung, ob eine Früherkennung für den Patienten Vorteile bringt. Zum einen besteht die Meinung, daß ein Screening asymptomatischer Männer mehr Schaden als Nutzen anrichtet, da dadurch eine Krankheit diagnostiziert wird, die möglicherweise für die Betroffenen niemals klinisch bedeutsam ist und daher den einbezogenen Männern unnötigerweise die emotionale Belastung einer Krebsdiagnose und einer möglicherweise folgenden Behandlung einschließlich ihrer Morbidität offeriert. Andere Meinungen gehen dahin, daß ohne Screening die Lebenserwartung und Lebensqualität von Männern negativ beeinflusst würde.

Zusätzlich besteht eine wachsende Überzeugung in der Öffentlichkeit, daß ein Prostatakarzinom-Screening eingeführt werden sollte. Gründe sind die zunehmende Wahrnehmung des Problems und die Erwartung, durch den PSA-Test eine wenig invasive, schnelle und genaue Information über das Karzinomrisiko zu erhalten.

C.2 Hintergrund/Einführung

C.2.1 Beschreibung der Zielkonditionen

Biologie und Klinik des Prostatakarzinoms

Die Prostata ist eine golfballgroße Drüse, die unterhalb der Blase sitzt und die Urethra (die Verbindung von der Blase zum Penis) umgibt. Die primäre Funktion der Prostata ist die Produktion von Samenflüssigkeit. Prostataerkrankungen gehören zu den häufigsten Gesundheitsproblemen vor allem älterer Männer. Bis zum Alter von 45-50 Jahren verändert die Prostata ihre Größe kaum. Ab diesem Alter vergrößert sich die Drüse merklich und kann den normalen Prozeß des Wasserlassens behindern. In den meisten Fällen handelt es sich um eine nicht maligne Vergrößerung (benigne Prostatahyperplasie). Aber in einigen Fällen ist dieser Prozeß maligne.

Wie auch andere Karzinome kann die biologische Entwicklung des Prostatakarzinoms in zwei Phasen eingeteilt werden:

- Induktionsphase
- Proliferationsphase der transformierten Zellen

Bei der Entwicklung eines Prostatakarzinoms können folgende Entwicklungen unterschieden werden:

- lokal begrenzte Entwicklung
- Infiltration des umgebenden Gewebes
- Ausbreitung durch Blut oder Lymphbahnen in andere Organe

Weitere Charakteristika beziehen sich auf die Ähnlichkeit mit dem normalen Gewebe (Differenzierung), die Schnelligkeit des Wachstums, die Invasivität, das Risiko für Metastasen und die hormonelle Beeinflussbarkeit. Es liegen Hinweise dafür vor, daß der Prozeß der Krebsentwicklung bereits in der ersten Phase (Induktion) stoppen kann. Ein grober Anhalt für die Dynamik der Entwicklung ist die sogenannte Tumordoppelungszeit, die ab einer bestimmten Größe (1 cm³) klinisch festgestellt werden kann.

Die Entwicklungsphase des Prostatakarzinoms ist normalerweise sehr langsam und nur eine geringe Anzahl von Fällen wird symptomatisch oder endet letal. Vier wesentliche Mechanismen für die Entwicklung und Prognose des Prostatakarzinoms lassen sich unterscheiden:

1. Latenz

Autopsiestudien haben gezeigt, daß dieser Mechanismus beim Prostatakarzinom am häufigsten ist, d.h., daß die Balance zwischen Neubildung und Zelltod ausgeglichen ist, oder daß die Karzinomzellen nie das Stadium des ungebremsten Wachstums erreichen.

2. Langsames Wachstum

Wie auch bei anderen Adenokarzinomen dauert es oft mehrere Jahre bis zur Zellteilung. Auch dieses Stadium ist in der Regel asymptomatisch und Erkenntnisse liegen vorwiegend aus Autopsiestudien vor.

3. Wechsel von höherem zu niedrigem Differenzierungsgrad

Diese Änderung des Wachstums geht mit einem erhöhten Risiko für Metastasen und häufig mit einer Unbeeinflussbarkeit durch Hormone einher.

4. Mehr oder weniger schnelle Metastasenbildung ohne Tumorprogression

Diese Entwicklung kann in allen Differenzierungsgraden auftreten, ist aber häufiger bei mäßigen und niedrigen Differenzierungsgraden. Im Gegensatz zu vielen anderen Tumoren ist der Metastasenverlauf des Prostatakarzinoms relativ gleich. Nach Überschreiten der Prostatakapsel metastasiert er in das umgebende Weichteilgewebe. Da ca. $\frac{3}{4}$ aller Karzinome in der peripheren Zone der Prostata beginnen, erfolgt bei weiterem Wachstum eine Metastasierung relativ früh. Weitere Metastasen finden sich im Skelett und der Leber.

Diese vier unterschiedlichen Entwicklungsmechanismen passieren häufig gleichzeitig. Aus diesem Grund besteht bei der Diagnose eines Prostatakarzinoms das große Problem vor allem im Frühstadium weniger lebensgefährliche Prostatakarzinome (Mechanismus 1 und 2) von den schneller wachsenden und/oder metastasierenden Formen zu unterscheiden. Dieses ist von Bedeutung, da für die ersten beiden Entwicklungsformen ein therapeutischer Nutzen bisher nicht belegt ist.

Mit „Staging“ wird anatomisch beschrieben, welche Körperteile von dem betreffenden Karzinom befallen sind. Tabelle 1 zeigt die beiden am weitesten verbreiteten Staging-Systeme für das Prostatakarzinom.

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

		Amerikanisches System (Jewett, Murphy, Whitmore, VACURG)	TNM (UICC, 1987) Klinisch		
A.	I.0	Zufällig entdecktes Karzinom im Operationspräparat (G1-G3)	T ₁		
	A1	Histologisch: hochdifferenziert und fokal (G1)	T ₁ [*]	N ₀	
	A2	Histologisch: mäßig bis schlecht differenziert und diffus (G2-G3)	T ₁ [*]	N ₀₋₂	
B.	II	Palpatorisch begrenzt auf Prostata			
	B1	Kleiner Knoten ≤ 1,5 cm, in 1 Lappen	T _{2a}	N ₀₋₂	
	B2	Tumor > 1,5 cm in einem oder beiden Lappen, kein Kapselbefall	T _{2b}	N ₀₋₂	
C.	III	Tumor kapselüberschreitend	T ₃	N ₀₋₃	
	C1	Kein Befall der Samenblasen < 70 g < 6 cm Ø			
	C2	Befall der Samenblasen > 70 g > 6 cm Ø			
		Fixierter Tumor oder Ausbreitung auf Nachbarorgane	T ₄	N ₁₋₃	M ₀₋₁
D.	IV	Tumor mit nachweisbaren Metastasen			
	D1	Beckenlymphknoten oder Harnleiterobstruktion mit Stauungsniere	T ₄	N ₂₋₃	M ₀
	D2	Knochenmetastasen oder juxtaregionale Metastasen		N ₁₋₃	M ₁
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.				
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen.				
N2	Metastase (n) in solitärem Lymphknoten, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder in multiplen Lymphknoten, keine mehr als 5 cm in größter Ausdehnung.				
N3	Metastasen in Lymphknoten, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung.				
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.				
M0	Keine Fernmetastasen.				
M1	Fernmetastasen.				
Histologisches Grading:					
G1 = hochdifferenziert,					
G2 = mäßig differenziert,					
G3-4 = schlecht differenziert – undifferenziert, ausgeprägte Anaplasie.					
* T1a < 3 mikroskopische Karzinomherde; T1b > 3 mikroskopische Karzinomherde					

Mit „Grading“ wird das klinisch relevante Verhalten von Karzinomzellen beschrieben. Wesentliche Gesichtspunkte sind:

- Differenzierungsgrad
- Ausmaß von atypischen Zellen
- DNA-Gehalt pro Zelle
- Wachstumsrate
- Quantität bestimmter biologischer Tumormarker
- Tendenz zur Entwicklung neuer maligner Zellvarianten
- Hormonsensitivität

Ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal in der Tumorentwicklung ist die Unterscheidung zwischen einem Carcinoma in situ (PIN) und einem Adenokarzinom. Patienten mit einem PIN können aufgrund der fehlenden Metastasierungstendenz durch eine Entfernung der Prostata geheilt werden. Bei einem Adenokarzinom haben die Karzinomzellen in der Regel bereits das umgebende Gewebe infiltriert und können metastasieren. Derzeit sind keine Methoden bekannt, um ein PIN eindeutig zu identifizieren. Eine weitere wichtige Unterscheidung für die Therapie ist die Ausdehnung des Adenokarzinoms. Hat dieses das umgebende Gewebe noch nicht infiltriert, kann durch eine radikale Entfernung der Prostata und des umgebenden Gewebes ein Patient praktisch geheilt werden. Dieses kann quasi nur bei einem operativen Eingriff nachgewiesen werden.

Unter Kenntnis dieser Faktoren kommt der präzisen Beschreibung der Ausdehnung („Staging“) eine besonders wichtige Bedeutung zu.

Vor einer Behandlung eines Prostatakarzinoms ist das Stadium der Ausdehnung nur schwierig zu beurteilen und hängt von Sensitivität und Reliabilität der verwendeten Methoden ab. Vor einer Behandlung wird das Stadium häufig durch die digital-rektale Untersuchung (DRU), transrektalen Ultraschall (TRUS), bildgebende Verfahren und (vor operativen Eingriffen und/oder Strahlentherapie) durch eine histologische Untersuchung der Lymphknoten diagnostiziert. Keiner der bisher routinemäßig eingesetzten Verfahren bietet eine verlässliche Einschätzung des Stadiums. Aus diesem Grund wird häufig vor therapeutischen Eingriffen die Metastasierung unterschätzt und führt zu einer Überschätzung der potentiell kurablen Fälle (O'Dowd 1997, Lorente 1996, Rees 1997, Lee 1997, Huncharek 1995, Oesterling 1993e, Oesterling 1995e, Narayan 1995, Wolf 1995, Aus 1994b, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel 1997, Pound 1997, Schellhammer 1997b, Connolly 1997, Ekman 1997, Zagars 1997, Vicini 1997, Keyser 1997, Pisansky 1997, Levran 1995, Bostwick 1997b, Kattan 1997b).

Der tatsächliche Metastasierungsgrad kann durch einen operativen Eingriff (radikale Prostatektomie) histologisch besser gesichert werden. Durch eine mikroskopische Analyse von Zellen (aspirationsbioptische Zytologie) oder Gewebe (histologische Biopsie) kann vor einer Behandlung der Differenzierungsgrad des Tumors potentiell diagnostiziert werden, wobei die einzelnen Methoden unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen.

PIN (prostatistische intraepitheliale Neoplasie) und kleine Adenokarzinome verursachen keine Symptome. Sie werden entweder während einer Autopsie oder bei der histologischen Aufarbeitung nach einer Prostataoperation, z.B. wegen einer BPH, diagnostiziert. Es ist davon auszugehen, daß kleine Tumore selbst über längere Beob-

achtungszeiträume nur eine geringe Letalität (<10%) aufweisen. Größere Karzinome können Symptome des unteren Harntrakts verursachen, ähnlich wie bei einer benignen Vergrößerung der Prostata. Bei ca. 20% der Patienten ist das Prostatakarzinom bei Auftreten der ersten Symptome (z.B. Rückenschmerzen) bereits metastasiert.

Auf die histologischen Einteilungssysteme (vor allem Gleason) und die Bedeutung von Untersuchungen der DNA für die Prognose kann an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Epidemiologie

Internationale Daten zeigen, daß das Prostatakarzinom in fast allen Ländern zu den fünf häufigsten Krebsformen des Mannes zählt, wobei sich aufgrund der demographischen Entwicklung dieser Trend vor allem auf die westlichen Ländern beschränkt. In den USA ist das Prostatakarzinom das häufigste diagnostizierte Karzinom des Mannes mit ca. 200.000-250.000 neuen Fällen pro Jahr (Boring 1993, Jones 1993, Wingo 1995, Wingo 1997, Garraway 1997, Dijkman 1996). Nach amerikanischen Zahlen starben z.B. 1994 38.000 Männer an einem Prostatakarzinom (Boring 1993, Silverberg 1987). Damit ist das Prostatakarzinom das zweithäufigste Karzinom bei Männern nach dem Lungenkrebs. Dieses trifft auch für Europa zu. Hier sterben ca. 9% aller männlichen Krebstodesfälle an einem Prostatakarzinom. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungsfälle wird auf ca. 13% geschätzt. Die höchste Inzidenz findet sich in Deutschland, Frankreich, Belgien und den Niederlanden (Jensen 1990).

Es kann davon ausgegangen werden, daß ein 50jähriger weißer Amerikaner ein Lebensrisiko von 24% hat, ein Prostatakarzinom zu bekommen. Aber nur 9,5% beträgt das lebenslange Risiko, wegen eines klinisch relevanten Prostatakarzinoms diagnostiziert zu werden und 2,9% das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu versterben (Mandelson 1995, Whitmore 1994, Seidman 1985). Das lebenslange Risiko für einen Mann, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, beträgt zwischen 9-11% (Dearnaley 1994).

Tabelle 2: Geschätztes Erkrankungsrisiko für ein Prostata-Karzinom bei einem 50-jährigem Mann weißer Hautfarbe, nach Walther, 1995

Risk of „Autopsy“Cancer	24.0%
Risk of Clinical Cancer	9.5%
Risk of Dying of Cancer	2.9%

Trendanalysen für Europa zeigen, daß von 1960-1980 die Zunahme der Prostatakarzinom-Mortalität ca. 24% betrug. Auch innerhalb ansonsten vergleichbarer Länder variiert die Prostatakarzinom-Inzidenz und Mortalität bis zum siebenfachen, wobei allgemein eine Zunahme der Inzidenz und der Mortalität zu beobachten ist. Die Zunahme der Mortalität ist allerdings deutlich geringer als die für die Inzidenz. Gründe für diese Zunahme sind, wie bereits erwähnt,

- die Zunahme der Biopsien
- die Zunahme der Operationen wegen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und
- die Häufigkeit der Durchführung von PSA-Tests.

Prävalenz

Die Häufigkeit (Prävalenz) des Prostatakarzinoms ist eindeutig altersbedingt. Die altersspezifisch Häufigkeit eines mikroskopischen, nur bei einer histologischen Untersuchung entdeckten Prostatakarzinoms beträgt ein vielfaches der auch klinisch (symptomatisch) auffällig gewordenen Fälle. Die histologische Prävalenz wird auf 15-30% aller über 50jährigen, auf 60-70% bei Männern über 80 Jahre und auf 90% bei den über 90jährigen geschätzt (vgl. Tabelle 3; Muir 1991, Dearnaley 1994, Scott 1969, Baron 1941, Breslow 1977, Halpert 1966, Edwards 1953, Franks 1954).

Tabelle 3: Altersspezifisch Prävalenz eines Prostata-Karzinoms in 8 Autopsie-Studien, nach Coley, 1997a

Patient Age	Prevalence of Prostate Cancer			
	Overall	Tumor Volume < 0.5 ml	Tumor Volume > 0.5 ml ¹	Tumor Volume > 0.5 ml ²
Y	%	%	%	%
40-49	12	7,2	3,5	01.03.98
50-59	15	9	4,4	1,6
60-69	22	13,2	6,4	2,4
70-79	39	23,4	11,4	4,2
80	43	25,8	12,6	1,6

¹ Intracapsular ²Extracapsular

Die Schwankungsbreite der Prävalenz in der Normalbevölkerung ist auf die unterschiedlichen Definitionen eines Prostatakarzinoms (Symptomatik, PSA-Wert, Biopsierate, incidentielles Karzinom, etc.) zurückzuführen.

Inzidenz

Mit dem Begriff Inzidenz wird die Zahl von Krebsfällen charakterisiert, die während einer definierten Zeiteinheit neu aufgetreten sind. Altersstandardisierte Zahlen können als allgemeines Maß für Inzidenz und Mortalität berechnet werden. Durch diese Standardisierung können auch Vergleiche zwischen Populationen unterschiedlicher Altersstruktur durchgeführt werden. Des Weiteren kann anhand der Inzidenz das Krebsrisiko für bestimmte Altersgruppen berechnet werden. Auf diese Weise lassen sich internationale Krebsinzidenzen vergleichen, wobei die Vergleichbarkeit stark von der Qualität der zugrunde liegenden Statistiken abhängig ist. Statt Inzidenz kann auch Mortalität benutzt werden, aber nur bei konstanter Prognose. Es gibt Diskussionen, ob Inzidenzzahlen verlässliche Parameter für die Schätzung des wirklichen Trends der Krebsinzidenz ist. Ursachen könnten mögliche Änderungen der Diagnoseerfassung und Variabilität der diagnostischen Intensität sein. Vor allem das zweite Problem stellt bei Aussagen zur Schätzung der Prostatakarzinomentwicklung ein wesentliches Problem dar. Weltweit zeigen die Daten z.B. von Krebsregistern drastische Steigerungsraten nach Einführung der Feinnadelbiopsie in den 70er Jahren. Ein weiterer Grund für den Anstieg war die Zunahme der Häufigkeit von Prostatektomien wegen einer benignen Prostatahyperplasie (TURP, offene Prostatektomie). Durch die dabei gewonnenen Resektate und deren histologische Aufarbeitung wurde eine Vielzahl von Prostatakarzinomen in einem präklinischen Stadium, d.h. ohne vorherigen Prostatakarzinom-Verdacht, diagnostiziert. Die Häufigkeit dieser histologisch gefundenen Karzinome bei Operation beträgt ca. 10%. Eine weitere Zunahme der Prostatakarzinom-Inzidenz ist auf die routinemäßige Einführung des PSA-Tests zurückzuführen. Der dadurch verzeichnete dramatische Anstieg, nicht nur bei symptomatischen, sondern auch bei Personen ohne spezifische Symptomatik im Rahmen von Früherkennungsuntersuchungen, läßt die Interpretation der vorliegenden epidemiologischen Daten schwerfallen (Jacobsen 1996, Corder 1994, Ménégos 1995, Potosky 1995, Demers 1994, Schwartz 1996).

Die Zahlen der Tabelle 4 zeigen, daß trotz Einführung des PSA-Tests in den USA die Rate des Verhältnisses von lokal begrenzten (prognostisch günstigen) zu fortgeschrittenen (prognostisch ungünstigen) Stadien gleich geblieben ist.

Tabelle 4: Zeitlicher Trend der Stadienverteilung und Alters-adjustierten Inzidenz fortgeschrittener Prostata-Karzinome amerikanischer Männer, 1979-1992, nach Mandelson, 1995

	Year of diagnosis						
	1979-80	81-82	83-84	85-86	87-88	89-90	91-92
Rate of distant stage cancer (per 100.000)^{a,b,c}							
United States	13.8	15.5	14.6	15.5	14.9		
Western Washington	13.3	15.1	15.7	17.1	15.4	12.9	13.6
Western Washington stage distribution (%)							
Local	67.0	64.8	64.1	64.6	70.4	69.5	67.8
Regional	16.0	15.8	18.0	18.7	18.2	21.9	25.7
Distant	17.0	19.4	17.9	16.7	11.4	8.6	6.5

^a Adjusted to the 1970 US standard population

^b Stage-specific data available through 1987

^c Restricted to whites

Die Inzidenz in Europa betrug zwischen 1978-1982 ca. 55 pro 100.000 Männern/Jahr. Während sie zu diesem Zeitpunkt in Deutschland bei ca. 43 pro 100.000 lag, ist sie bis 1993 um ca. 50% gestiegen (Jensen 1990, Valerianova 1994). In den USA sind diese Zahlen beträchtlich höher. So ist z.B. die Inzidenz in Neu-Mexiko allein in dem Zeitraum von 1989-1992 von 115/100.000 auf 203/100.000 gestiegen. Die Inzidenz ist natürlich altersabhängig. Sie steigt z.B. in den USA von 53/100.000 bei den 50-54jährigen auf 430/100.000 bei den 70-74jährigen an. Ein ähnlicher Altersanstieg findet sich in Europa und Deutschland (Gilliland 1995a, Jensen 1990, Mettlin 1995, Mettlin 1997a, Mettlin 1993a, Statistisches Landesamt Saarland 1996).

Dabei ist ein säkularer Trend zu verzeichnen (Muir 1991). So stieg z.B. in den USA zwischen 1983-1989 die Inzidenz um 6.4% pro Jahr von 276 auf 383/100.000. Der Anteil der lokal begrenzten Tumore betrug ca. 2/3 (Lu-Yao 1994, Sakr 1993, Merrill 1996). Allerdings gibt es auch Studien, die eine Abnahme der Inzidenz berichten (Newcomer 1997).

Natürlicher Verlauf und Mortalität

Unter „natürlichem Verlauf“ einer Erkrankung wird der Krankheitsverlauf ohne Behandlung verstanden. Autopsiestudien zeigen, daß das Prostatakarzinom häufig einen prolongierten latenten Verlauf nimmt. Die Zunahme der Inzidenz in den letzten 20 Jahren zeigt, daß vor allem frühe, lokalisierte Tumorstadien gefunden werden. Gegenwärtig sind eine Reihe von Daten aus Studien vorhanden, die den natürlichen

Verlauf symptomatischer Patienten ohne Behandlung zeigen (kontrolliertes Zuwarten). Da die Behandlung in diesem Stadium meistens palliativen Charakter hat, sind diese Studien nicht sehr aussagefähig für Patientengruppen mit einem lokalisierten Tumorstadium. Randomisierte Studien mit primär unbehandelten Kontrollgruppen stellen derzeit eine Ausnahme dar. Die Mehrzahl der Studien schließt Patientengruppen mit unterschiedlichen Charakteristika, die prospektiv oder retrospektiv untersucht wurden, ein. In einer Studie von Graversen 1990 wurde eine Patientengruppe mit Placebo versus radikaler Prostatektomie verglichen. Im 20 Jahre-Follow-up zeigte sich kein Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit in beiden Gruppen. Allerdings wies die Studie eine Reihe von methodischen Problemen auf (kleine Patientenzahl, hohe Drop-out-Rate).

Eine weitere wichtige Maßzahl ist die Überlebenswahrscheinlichkeit. Mit dieser wird der Anteil von Karzinompatienten bezeichnet, die zu einem definierten Zeitpunkt nach Diagnosestellung noch leben. Die Überlebenswahrscheinlichkeit kann auf verschiedene Weisen gemessen werden. Die häufigsten sind

- die Kombination von Krebsmortalität und Mortalität aus anderen Ursachen. Mit Zunahme des Alters sinkt natürlich diese kombinierte Überlebenswahrscheinlichkeit aufgrund der Tatsache, daß viele ältere Patienten an anderen, quasi konkurrierenden Krankheiten versterben
- alleinige Krebsmortalität als krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese setzt aber eine gute Todesursachenstatistik voraus.
- Des weiteren kann auch die relative Überlebenswahrscheinlichkeit gemessen werden als Verhältnis zwischen beobachtetem und erwartetem Überleben in der betreffenden Patientengruppe

Auf den ersten Blick erscheinen die Überlebenswahrscheinlichkeiten oder Überlebenstrends als sensitivste Maßzahl für die Beurteilung des Behandlungserfolges von Krebspatienten. Allerdings sind hier einige methodische Einschränkungen vorzunehmen, zum einen durch den „lead-time-bias“, zum anderen durch den „length-bias“. Ersterer tritt auf, wenn z.B. ein Karzinom systematisch eher diagnostiziert wird, d.h. also, wenn ein Patient in einem früheren Krankheitsstadium mit z.B. diskreteren Symptomen untersucht wird, oder wenn durch Früherkennungsmaßnahmen schon in einem asymptomatischen Stadium das Karzinom entdeckt wird. Die Verlängerung des Zeitintervalls von Diagnose bis Tod, durch Screening oder Diagnosestellung durch klinische Untersuchung (meistens durch Symptome), führt automatisch zu einer Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit, unabhängig davon, ob die tatsächliche Prognose objektiv besser ist. Die „lead-time“ kann nicht für einen individuellen Fall beschrieben werden, sondern nur durch einen Vergleich der Inzidenz dia-

agnostizierter Fälle zu unterschiedlichen Zeitpunkten für gescreente und nicht-gescreente Populationen. Die „lead-time“ ist u.a. abhängig von der Inzidenz, der Sensitivität des Tests und der Größe der präklinischen Zeitdauer. Durch eine größere diagnostische Intensität, z.B. durch ein PSA-Screening, werden natürlich häufiger Frühformen des Prostatakarzinoms entdeckt. Aufgrund des langen natürlichen Verlaufs und der guten Prognose verbessert sich statistisch natürlich auch gleichzeitig die Überlebenswahrscheinlichkeit, so daß diese kein sehr valides Beurteilungskriterium darstellt.

Mit „length-bias“ wird das Problem beschrieben, daß bei Wiederholung einer Screening-Untersuchung die Wahrscheinlichkeit, eine Krankheit zu entdecken, abhängig ist von der Dauer der präklinischen Phase. Dadurch sind z.B. langsam wachsende Tumore bei Screeninguntersuchungen überrepräsentiert und führen bei einer angenommenen Korrelation von Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors und negativer Prognose zu einer Selektion prognostisch günstiger Fälle durch ein Screening.

Mortalität wird häufig benutzt als informativstes Einzeldatum, um Zeitverläufe und Behandlungserfolge zu messen. Allerdings muß angemerkt werden, daß in die Mortalität sowohl Inzidenz als auch Behandlungserfolg eingehen. Des weiteren ist die Mortalität von der Reliabilität der Mortalitätsstatistiken über die Zeit deutlich abhängig. Dieses Problem nimmt an Bedeutung zu mit der Abnahme der Autopsiehäufigkeit, die in fast allen westlichen Ländern zu beobachten ist.

Ein Prostatakarzinom stellt bei Männern in ca. 3% aller Fälle die Todesursache und 13% der gesamten Tumormortalität dar. 80% der klinisch gestellten Diagnosen und 90% der Todesfälle finden sich nach dem 65. Lebensjahr. Das Verhältnis von klinischer Inzidenz und Mortalität verringert sich progredient von 8 (50-54 Jahre) auf 4 (75-79 Jahre; Lu-Yao 1994, Boring 1993), wobei die prognostischen Faktoren noch unklar sind (Krongrad 1997a).

Die Mortalitätsraten schwanken zwischen einzelnen Ländern weltweit, aber auch in Europa, beträchtlich (Jensen 1990, Zaridze 1987). Als Ursachen werden vor allem unterschiedliche Autopsie-Raten und Todesursachen-Kodierungen angesehen. Hinweise auf bedeutende, kausal zu interpretierende Schwankungen (z.B. Risikofaktoren) liegen nicht vor.

Zum natürlichen Verlauf liegen vor allem Studien aus den nordischen Ländern vor. In der Örebro-Studie fand sich nach 10 Jahren eine Überlebensrate von 85,6% und nach 15 Jahren betrug sie 80,9% (Johansson 1992, Johansson 1994b, Johansson 1996, Johansson 1997; vgl. hierzu Tabelle 5).

Tabelle 5: Verteilung der Tumorstadien bei Diagnosestellung bei frühen Prostata-Karzinomen in der Örebro-Studie, nach SBU, 1996

Local tumor stage	Disease progression				
	Number of patients	Number with Metastases	Total	Deaths from Prostate Cancer	Total
Small occult tumor (TOI)	72	6	10	5 (7 %)	49
Large occult tumor (Tod)	34	7	16	7 (21 %)	25
Small palpable tumor (T1-2)	117	15	51	11 (9 %)	74
Total	223	28 (13 %)	77 (35 %)	23 (10 %)	148 (66 %)

Ähnliche Ergebnisse finden sich in den Studien aus Göteborg (Aus 1996), Stockholm (Adolfsson 1997b, Borre 1997) und in anderen bevölkerungsbezogenen Untersuchungen (Albertsen 1995, Damber 1996, Hugosson 1996b, LuYao 1997b, Johansson 1989, Hugosson 1997).

In der Meta-Analyse von Chodak 1994 wurde die krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit von 492 Patienten nach 10 Jahren erfaßt. Dabei waren von 492 Patienten mit einem Grad I-Tumor 87%, von 265 Patienten mit einem Grad II-Tumor 87% und von 63 Patienten mit einem Grad III-Tumor 34% am Leben. Die entsprechenden Zahlen für die geschätzte metastasenfremde Überlebenswahrscheinlichkeit waren 81, 58 und 26%. Diese beobachteten Überlebenswahrscheinlichkeiten wichen nicht signifikant von der erwarteten Überlebenswahrscheinlichkeit der Kohorten aus Schweden und den USA ab. Vor allem Patienten mit einem Grad II-Tumor hatten eine überhäufige Sterbewahrscheinlichkeit. Lokales Tumorstadium, geringer Gesundheitszustand, höheres Alter bei Diagnose oder spätere radikale Behandlung beeinflussten die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht. Beim derzeitigen Fehlen randomisierter Studien stellen diese Daten den besten Schätzer für den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms dar.

Andere Studien haben den natürlichen Verlauf eines Prostatakarzinoms in unterschiedlichen Krankheitsstadien untersucht. Einigen von diesen Studien schlossen höhere Tumorstadien ein. Allerdings weisen diese Studien eine Reihe von Problemen auf, wie z.B. hohe Drop-out-Raten oder Probleme hinsichtlich der Repräsentativität. Nur wenige von diesen Studien sind bevölkerungsbezogen.

Zusammenfassend zeigen diese Daten allerdings, daß die Mortalität des Prostatakarzinoms in einem lokalisierten Stadium relativ gering ist. Der Differenzierungsgrad des Karzinoms scheint allerdings ein prognostischer Indikator für Tumorprogression, Auftreten von Metastasen und Mortalität zu sein. Allerdings muß ange-

merkt werden, daß viele Patienten in einem Spätstadium Beeinträchtigungen durch Symptome, die einer Behandlung bedürfen, zu erwarten haben. Die konkurrierende Mortalität in Frühstadien ist deutlich höher als die krankheitsspezifische Mortalität.

Eine Reihe weiterer Studien haben den natürlichen Verlauf von Patienten mit einem Prostatakarzinom analysiert, die durch eine BPH-Operation identifiziert wurden (Incidentale carcinoma: Haapiainen 1986, Nemoto 1985, Jorgensen 1987, Potosky 1990, Yatani 1988, Sidney 1991, Anderson 1993, Chang 1991, Greenwald 1974, Sheldon 1980). Dabei ergab sich kein Zusammenhang zwischen einer BPH und einem Prostatakarzinom (Pagano 1991, Kearse 1993, Bostwick 1992, Fowler 1997).

Das Risiko der Tumorprogression bei kleinen Tumoren, d.h. weniger als 5% Anteil am resezierten Gewebe, beträgt ca. 5% nach 5 Jahren, ca. 15-20% nach 10 Jahren und ca. 25-30% nach 15 Jahren. Auch bei längeren Beobachtungszeiträumen sterben weniger als 10% dieser Patienten an einem Prostatakarzinom. Allerdings steigt das Risiko, wenn mehr als 5% Krebsgewebe in der histologischen Aufbearbeitung gefunden wurden.

Die vorliegenden Studien zum natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms schließen natürlich in vielen Fällen klinisch, d.h. symptomatisch entdeckte Tumore mit einer ungünstigeren Prognose ein. Beim Screening finden sich in der überwiegenden Mehrheit Tumore, die hochdifferenziert, also prognostisch günstiger sind. Aufgrund des „lead-time“- und „length-time-bias“ haben diese wahrscheinlich eine bessere Prognose als die hochdifferenzierten Tumore, die in Studien zum natürlichen Verlauf gefunden worden sind, da die Patienten in diesen Studien überwiegend bereits klinisch symptomatisch waren. Allerdings versetzen uns diese Studien in die Lage, zumindest Schätzwerte für den Krankheitsverlauf ohne Behandlung zu haben.

Alle vorliegenden Studien zeigen, daß Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die nur kontrolliert überwacht wurden, eine geringe Krebsmortalität aufweisen, wenn sie ein gut differenziertes oder mäßig differenziertes Karzinom aufweisen. Nach 10 Jahren sind ca. 10-20% der Patienten aufgrund des Prostatakarzinoms verstorben. Diese Überlebenswahrscheinlichkeit entspricht auch der durchschnittlichen Sterbewahrscheinlichkeit prostatakarzinomfreier Personen. Patienten mit einem gering differenzierten Tumor haben allerdings eine deutlich erhöhte Mortalitätswahrscheinlichkeit. Der Differenzierungsgrad des Tumors ist also ein starker prognostischer Indikator für Metastasen und damit auch für das Überleben. Alter hingegen spielt prognostisch keine große Rolle.

Diese Ergebnisse zeigen sehr deutlich, daß das Prostatakarzinom normalerweise sehr langsam wächst. Die Mehrzahl der Männer mit einem Prostatakarzinom wird

während ihrer Lebenszeit nie Symptome aufgrund ihrer Erkrankung erleiden, da sie vor Erreichen eines symptomatischen Stadiums an anderen Erkrankungen versterben.

Risikofaktoren

Die vorliegenden Untersuchungen zu potentiellen Risikofaktoren zeigen, daß die ätiologischen Faktoren derzeit unbekannt sind (Pienta 1993a, Pack 1993, Giovanucci 1995, Haas 1997, Carter BS 1990).

Zwar liegen Untersuchungen zu einigen Risikofaktoren mit z.T. widersprüchlichen Ergebnissen (Beispiel Vasektomie: Rosenberg 1990, Guess 1993, Howards 1993, Giovanucci 1992) vor, doch allgemein läßt sich nur festhalten, daß es sich um einen komplexen Prozeß zwischen Alter, endogenen Hormonen (Ross 1995, Guess 1997), genetischen Faktoren und Umgebungseinflüssen wie z.B. Ernährung (Fettaufnahme) handelt (Pienta 1996, Armenian 1975, Matzkin 1993, Cerhan 1997, Hiatt 1994, Newell 1987, Baquet 1991, Fincham 1990).

Relativ gesichert ist ein genetisches Risiko. Zum einen gibt es eine Gruppe von Männern, bei denen das Prostatakarzinom in einem frühen Lebensalter auftritt und wahrscheinlich autosomal dominant vererbt wird und eine weitere Risikogruppe, in der bereits Familienangehörige an einem Prostatakarzinom erkrankt waren. Vor allem das familiäre Risiko ist bisher belegt (Lesko 1996, Shibata 1997, Kupelian 1997, Grönberg 1997, Carter BS 1993, Steinberg 1990, Spitz 1991, Pack 1993). Das erhöhte Risiko von Personen mit schwarzer Hautfarbe sei hier der Vollständigkeit halber nur erwähnt.

Von den Umweltfaktoren ist vor allem die Fettzufuhr durch Ernährung Gegenstand epidemiologischer Untersuchungen gewesen. Allerdings ist der Zusammenhang zum Prostatakarzinom bisher nicht gesichert (Giovanucci 1995, Key 1997, Marchand 1994, Severson 1989, Pienta 1993b, Gann 1994, Giovanucci 1993).

Diagnostische Verfahren

Die Diagnostik eines Prostatakarzinoms läßt sich in zwei Stufen gliedern:

- Anamnese, digital-rektale Untersuchung (DRU) und Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA)
- Rektale Biopsie und transrektaler Ultraschall (TRUS) bei Prostatakarzinom-Verdacht

Im Vordergrund der Diskussion steht die Frage, durch welche dieser diagnostischen Schritte ein Prostatakarzinom in einem frühen Stadium am effektivsten zu diagnostizieren ist. Dabei steht vor allem das PSA und dessen unterschiedliche Interpretationsmöglichkeiten im Fokus der Diskussion. Des Weiteren werden Überlegungen angestellt, welche Kombination von diagnostischen Schritten die größte Effektivität aufweist. Dabei geht es vor allem um die Durchführung von DRU, PSA und TRUS vor einer Biopsie, durch die allein ein Prostatakarzinom histologisch ohne Operation gesichert werden kann.

Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU ist die älteste und am weitesten verbreitete Methode in der Urologie. Dazu wird ein Finger zur Tastung der Prostata in das Rektum eingeführt und diese hinsichtlich ihrer Oberfläche und Größe untersucht. Auffälligkeiten können dann durch eine sonographische Untersuchung und/oder eine Biopsie abgeklärt werden. Durch die Einfachheit der Untersuchung und die geringe Belastung der Patienten stand die DRU bis zur Einführung des PSA im Mittelpunkt der Prostatakarzinom-Diagnostik.

Für eine bei der Palpation der Prostata festgestellte Vergrößerung kommen neben einem Prostatakarzinom vor allem eine benigne Prostatahyperplasie (BPH) und andere gutartige Erkrankungen infrage. Obwohl die DRU als sog. „low-cost-technology“ schon lange zur Routinediagnostik in der Medizin gehört, liegen nur verhältnismäßig wenige Untersuchungen zu ihren Testcharakteristika (Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert, etc.) vor. Die Rate der falsch-positiven Befunde wird auf ca. 40-50% geschätzt. Das größte Problem besteht in der Unterscheidung zwischen einer BPH und einem Prostatakarzinom, da epidemiologisch eine vergrößerte Prostata mit zunehmendem Alter häufiger auftritt und z.B. bei Höchstbetagten eine Prävalenz von 80-90% erreicht (Babaian 1992a, Babaian 1991, Cooner 1990, Drago 1992, Epstein 1993a).

Daher nimmt mit zunehmendem Alter die Trennschärfe (Testcharakteristika) der DRU ab. Dieser parallele Trend von Prostatavergrößerung und Alter mit einer Abnahme der Testgüte wird auch bei der PSA-Messung von Bedeutung sein.

Die Tabelle 6 zeigt eine Zusammenstellung der wesentlichen Studien zur DRU und den Testcharakteristika.

In älteren (Pedersen 1990, Lee 1989a, Palken 1990, Chodak 1986, Devonec 1990, Drago 1989a, Gustafsson 1992) wie auch in neueren Studien (Smith JA 1997, Flanagan 1994, Catalona 1994a) wird der Anteil der durch eine DRU gefundenen Prostatakarzinome auf ca. 40-95% geschätzt, wobei zusätzlich eine beträchtliche Variabili-

tät zwischen den Untersuchern auftritt (Smith DS 1995). Tumorstadium und Tastbefund korrelieren ebenfalls nur gering (Smith JA 1997).

Die Sensitivität der DRU variiert zwischen 44-89% und die Spezifität zwischen 22-96%. Der positive Vorhersagewert schwankt ebenfalls zwischen 13-69% (vgl. Tabelle 6)

Gründe für diese Variabilität zwischen den Studien sind geringe Fallzahlen, unterschiedliche Bevölkerungsgruppen und variierende Definitionen des gold standards (PSA-Wert, Biopsie, etc.).

Die absolute Häufigkeit der durch eine DRU gefundenen Prostatakarzinome schwankt je nach Studiendesign zwischen 0,2-1,7% (Pedersen 1990, Friedman 1991, Chodak 1984b, Thompson 1984, Thompson 1987, Chodak 1989a, Imai 1988, Varenhorst 1992, Gerber 1993, Lee F 1988, Torp-Pedersen 1988).

Wiederholungsuntersuchungen führen aufgrund des Zusammenhangs zwischen Prostatagröße und Prostatakarzinom zu einem Absinken der Entdeckungsrate (Mettlin 1993b).

Kombination von Tests

Eine Kombination von DRU und PSA führt zwar zu einer Steigerung der Entdeckungsrate um 20-40%, ist aber abhängig von der Höhe des PSA-Werts (Catalona 1994a, Babaian 1993, Mettlin 1993b). Eine Kombination von DRU und TRUS erhöht zwar auch die diagnostische Treffsicherheit, aber deutlich geringer als durch das PSA (Babaian 1993, Mettlin 1993b).

Allgemein gilt, daß durch weitere Diagnostik der positive Vorhersagewert der DRU steigt, z.B. durch PSA um 37-75% (Catalona 1994a, Babaian 1993, Mettlin 1993b) und durch TRUS um ca. 32-67% (Drago 1989a, Brawer 1992a, Babaian 1993).

Allerdings stellt die DRU aufgrund der häufigen falsch-positiven Befunde eine nur sehr eingeschränkt valide diagnostische Technologie dar, die aufgrund ihrer intra- und interrater Variabilität vor allem für Screening-Untersuchungen auf ein Prostatakarzinom nicht geeignet sein dürfte (Rietbergen 1997b, Crawford 1996, Catalona 1994a, Bangma 1995b, Richie 1993, Bretton 1994b, Pode 1995, Perrin 1991, Cooner 1990, Crawford 1996, Richie 1994, Littrup 1991, Ukimura 1997, Babaian 1992a, Ellis 1994, Cooner 1988, Lui 1994, Matthews 1995, Paul 1995, Drago 1992, Terris 1995, Renty 1996, Lee 1992).

Tabelle 6: Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert für die DRU alleine oder in Kombination mit anderen Untersuchungen, nach Selley, 1997

Study	Country	No of Patients	Study population	Diagnostic test	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)
Baran, 1991	USA	666	Volunteers, aged 50 years+	DRE	89	22	35
Fogarty, 1994	USA	105		DRE			19
Mettlin, 1991	USA	2029	Volunteers, aged 55-70 years	DRE DRE + TRUS DRE + PSA	58	96	20 32 37
Catalona, 1994a	USA	6630	Volunteers, aged 50 years+	DRE DRE + PSA			21 69
Babaian, 1993	USA	1860	Attenders at prostate detection clinic	DRE DRE + TRUS DRE + PSA			51 59 75
Drago, 1992	USA	1940	Attenders at prostate detection clinic	DRE DRE + TRUS			13 32
Mettlin, 1993b	USA	2999	Volunteers, aged 55-70 years	DRE + PSA			75
Brawer, 1992a	USA	100	Patients undergoing radical prostatectomy for localised prostate cancer	DRE DRE + TRUS	44 35	71 74	69 67

PSA

Die wesentlichen Charakteristika der PSA-Untersuchung im Kontext der anderen diagnostischen Verfahren werden im Kapitel „Beschreibung der Technologie“ dargestellt.

TRUS

Der transrektale Ultraschall (TRUS) als neue urologische Technologie kann zu folgenden Zwecken eingesetzt werden (Norming 1994):

- Größenbestimmung der Prostata
- Prostatakarzinom-Diagnostik
- Unterstützung bei der Biopsie
- Diagnostik vor und nach Eingriffen an der Prostata

Technisch ist der TRUS ein Sonographiegerät mit einem speziell geformten Schallkopf, der dem liegenden Patienten rektal eingeführt wird und dem Untersucher deutlich bessere Sichtbedingungen auf die Prostata bietet als der abdominelle Ultraschall. Dabei wird dieses Verfahren häufig als wenig belastend von den Patienten erfahren (Aus 1993) und hat sich v.a. für die Biopsie unter Sicht bewährt. (De la Rosette 1995).

Die vorliegende Evidenz zeigt vor allem, daß der TRUS im Rahmen der Prostatakarzinom-Diagnostik valide nur zur Größenbestimmung der Prostata eingesetzt werden sollte (Cole 1988, Terris 1991a, Werner-Wasik 1997, Littrup 1995, Türkeri 1996, Cooner 1989, Cooner 1988, Clements 1997, Wolf 1993a, Wolf 1993b).

Lokal begrenzte Tumore weisen kein spezifisches Schallmuster auf, so daß auffällige Befunde im TRUS einer bioptischen Abklärung bedürfen. Kleine Tumore lassen sich ebenfalls nicht mit dieser Methode identifizieren (Rifkin 1988, Terris 1992b, Devonec 1990, Shinohara 1989, Rorvik 1994, Terris 1991b, Hamper 1991, Dähnert 1986, Rifkin 1989, Lee 1989b).

Die vorliegenden Angaben zur Testgüte schwanken zwischen 35-98% für die Sensitivität, 30-94% für die Spezifität und 9-59% für den positiven Vorhersagewert (vgl. Clements 1988, Mettlin 1993b, Catalona 1994a, Babaian 1993, Chodak 1986, Drago 1992, Cooner 1989, Kelly 1993, Baran 1991, Lee 1989a, Fogarty 1994, Smith 1997, Flanigan 1994, Chodak 1986, Flanigan 1993, Simak 1993, Chancellor 1993, Drago 1989a, Mueller 1988, Palken 1990, Epstein 1993c).

Im Vergleich zur DRU findet sich kein überzeugender Beweis für eine Überlegenheit bei der Früherkennung. Auch der PSA-Bestimmung ist der TRUS bei der Früherkennung eines Prostatakarzinoms deutlich unterlegen. Aufgrund der geringen Verbreitung und des Zeitaufwandes gilt international diese Methode als ungeeignet für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms (Lorenz 1996, Stilmant 1993).

Weitere bildgebende Untersuchungsverfahren sind entweder noch in einem präklinischem Stadium (Farbdoppler: Rifkin 1993, Kelly 1993) oder werden nur zum „Staging“ (Beurteilung der Tumorausdehnung) benutzt (O'Dowd 1997, Carter 1991, Chelsky 1993, Rifkin 1990, Graham 1992, Getty 1997, Bostwick 1993, Engeler 1992, Rorvik 1993, Bezzi 1988, Hricak 1987, Montie 1993, Andriole 1989, Clements 1992c).

Biopsie

Um ein Prostatakarzinom diagnostizieren zu können, ist eine feingewebliche (histologische) Untersuchung unabdingbar. Normalerweise werden Patienten dieser Untersuchung unterzogen, wenn sich bei der DRU, dem PSA-Test und/oder der TRUS ein Verdacht auf ein Prostatakarzinom ergibt. Dabei wird entweder unter Sicht (TRUS) oder unter Tastkontrolle eine Biopsienadel in der Prostata plziert und dann repräsentativ oder systematisch Proben gewonnen. Für die unterschiedlichen Vor- und Nachteile der dabei verwendeten Biopsienadeln und der Entnahmetechniken kann an dieser Stelle nur auf die Literatur verwiesen werden (Torp-Petersen 1989, Resnick 1988, Dyke 1990, Rifkin 1991, Peller 1995, Ragde 1988, Daneshgari 1995, Stamey 1995b, Ross 1994, Eble 1992, Epstein 1995, Goto 1996, Narayan 1989, Narayan 1991, Bastacky 1991, Cupp 1995, Andersson 1994, Lippman 1992, Hodge 1989a, Hodge 1989b, Chodak 1984a, Bostwick 1997a, Stilmant 1989, Olson 1994, Uzzo 1995).

Die Angaben für die Sensitivität (51-95%) schwanken beträchtlich, wobei die Spezifität natürlich sehr hoch ist. Je nach Untersuchungstechnik wird in bis zu 33% kein verwertbares Material für die histologische Aufarbeitung gewonnen (Brawer 1992a, Leibowitz 1996, Türkeri 1995, Honig 1992, Fleshner 1997, Terris 1992a, Ornstein 1997b, Bostwick 1995, Hammerer 1994, Keetch 1994, Niesel 1997, Polito 1990, Daniels 1992, Agatstein 1987, Ljung 1986, Carter 1986).

Diese Untersuchung ist natürlich für den Patienten aufgrund der Invasivität belastend. Als Komplikationen können Infektionen, Blutungen, etc. auftreten, wobei die Angaben über die Häufigkeit ebenfalls sehr unterschiedlich sind (Desmond 1993, Gottlieb 1996, Rietbergen 1997a, Irani 1997b, Moul 1989).

Therapie

Gegenwärtig können drei wesentliche Therapieoptionen unterschieden werden (Garnick 1993, Nadler 1996, Catalona 1995b, Steinfeld 1992, Studer 1993, Dilliogluligil 1995, Adolfsson 1993, Dearnaley 1997, Dreicer 1996, Catalona 1994c, Whitmore 1992):

- Operation (Radikale Prostatektomie)
- Strahlentherapie
- Kontrolliertes Zuwarten

Die Hormonbehandlung wird derzeit nur palliativ bei einem fortgeschrittenen und/oder metastasierenden Prostatakarzinom eingesetzt.

Eine Reihe von Publikationen zeigen, daß die Häufigkeit der radikalen Prostatektomien in den USA bis 1992 stark zugenommen hat (Lu-Yao 1993, Harlan 1995, Pezzino 1994), seitdem aber wieder deutlich abgefallen ist, was auf ein eher konservatives Interventionsverhalten der Ärzte, vor allem bei Männern über 70 Jahre, zurückgeführt wird (Lu-Yao 1997a).

Eine solche Entwicklung findet sich im übrigen nicht bei der Strahlentherapie. Als wesentliche Ursache für den Anstieg der Operationshäufigkeit wird die routinemäßige Einführung der PSA-Untersuchung angesehen.

Diese Zunahme der Operationsraten ist einer der Gründe, warum so viele HTA-Berichte zum Thema Prostatakarzinom-Screening durchgeführt worden sind. Denn die Kombination von PSA-Test, demographischer Entwicklung und Kosten einer größeren Operationsbereitschaft stellen für alle Gesundheitssysteme ein schwerwiegendes Problem dar.

Die Evidenz für die unterschiedlichen Therapieoptionen ist aus methodischer Sicht eher gering. Es überwiegen Beobachtungsstudien mit heterogenen, oft kleinen Patientengruppen, die nur einen geringen Rückschluß auf die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Therapieoptionen zulassen. Während jüngere Patienten mit geringer Komorbidität bevorzugt operiert werden, ist die Zielgruppe der mit einer Strahlentherapie oder dem kontrolliertem Zuwarten behandelten Männer eher durch höheres Alter und schlechtere Prognose gekennzeichnet. Dieser Bias sowie das Problem, daß nur für operierte Patienten genauere histologische Informationen („Staging“) vorliegen, macht die Schwierigkeiten von Vergleichen aus. Erst randomisierte Studien mit längeren Verlaufsbeobachtungen würden diese Situation übersichtlicher machen (Schroder 1997, Kaufman 1994, Scher 1996). Allerdings liegen derzeit noch keine Ergebnisse aus den begonnen RCT vor.

Radikale Prostatektomie

Die radikale Entfernung der Prostata einschließlich des umgebenden Gewebes kann durch unterschiedliche Operationstechniken vorgenommen werden. Insgesamt sind in den letzten Jahren die Komplikationsraten deutlich gesunken und haben auch dadurch zum beobachteten Anstieg dieser Intervention beigetragen.

Allgemein wird von operierenden Ärzten die Meinung vertreten, daß eine frühe Operation bei einem lokal begrenzten Karzinom einen Überlebensvorteil bedeutet. Diese im Mittelpunkt der Diskussion stehende Frage nach der Senkung der Mortalität durch eine radikale Prostatektomie ist derzeit nicht schlüssig zu beantworten. Dabei sind neben der Mortalität drei wesentliche Aspekte zu beachten:

- die häufige Beobachtung, daß durch die während der Operation durchgeführte histologischen Untersuchungen ein höheres Tumorstadium diagnostiziert wird als vorher angenommen wurde
- die unterschiedlichen Komplikationsraten
- die postoperative Lebensqualität.

Auf die Vor- und Nachteile der einzelnen Operationsverfahren wie

- nervenerhaltende radikale Prostatektomie
- retropubische versus perienale radikale Prostatektomie
- Methode der pelvinen Lymphadenektomie

soll hier nicht weiter eingegangen werden, da vergleichende Studien nur vereinzelt vorliegen (Carlin 1995, Catalona 1994d, Levy 1994, Rukstalis 1994, Anscher 1991, Leandri 1992, Kerbl 1993, Kerr 1994, Fournier 1993, Mor 1995, Drago 1989b, Ramon 1994, McDowell 1990, Zimmern 1995, Wolf 1993b, Lerner 1994, Partin 1993b, Parra 1994, Bluestein 1994, Schuessler 1993, Catalona 1993a, Danella 1993, Frazier 1992, Morton 1991, Catalona 1990, Stamey 1990, Villers 1989, Paulson 1986, Killeen 1991, Igel 1987).

Das gleiche gilt für neuere Verfahren, wie z.B. die gleichzeitige Implantation radioaktiven Materials oder eine Hormonbehandlung vor Operation (Goldenberg 1996, Labrie 1995, Kwon 1991, Mansfield 1996, Long 1996, Zippe 1996, Soloway 1994, Dornbos 1992, Zelefsky 1993).

Für die Evaluation der Technologie „radikale Prostatektomie“ stehen also folgende Kriterien im Vordergrund:

- Prostatakarzinom-spezifische Überlebensrate / Karzinomprogression / Gesamtmortalität
- Komplikation
- Lebensqualität

Leider stehen für die Beurteilung nur wenige randomisierte, klinische Studien zur Verfügung, wobei einige von ihnen bereits älteren Datums sind. Die Mehrzahl der Untersuchungen sind z.T. vor 20 Jahren unter Umständen durchgeführt worden, die aus heutiger Sicht eine Akzeptanz der Ergebnisse kaum zulassen (Madsen 1988, Byar 1981, Walsh 1987, Grups 1988). Denn Operations- und Anästhesietechniken sowie die operativen Erfolgsraten haben sich, wie auch bei ähnlichen Operationen, sehr stark geändert (Paulson 1982, Graverson 1990, Myers 1983, Gibbons 1984, Keuler 1990, Paulson 1990).

Allen Studien ist gemeinsam, daß sie aus methodischer Sicht mit einer Reihe von Defiziten versehen sind, vor allem kleinen Fallzahlen, unvollständiger Randomisierung und geringem Follow-up.

Neuere vergleichende Studien in den USA, England und Schweden werden derzeit durchgeführt, doch liegen die Ergebnisse noch nicht vor.

Prostatakarzinom-spezifische Überlebensrate / Karzinomprogression / Gesamtmortalität

Die Mehrzahl der vorliegenden Studien stellen retrospektive oder prospektive Beobachtungsstudien dar. Allerdings lassen sich die Daten zwischen den Studien nur schwer vergleichen, da unabhängig vom Studiendesign häufig unterschiedliche Endpunkte wie Gesamtmortalität, Prostatakarzinom-spezifische Mortalität, Metastasenfreies Intervall oder Rezidivhäufigkeit benutzt werden (Lepor 1989, Boer 1997).

Die Tabellen 7 und 8 zeigen eine kurze Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse. Die Daten zeigen, daß je nach klinischem Tumorstadium und Differenzierungsgrad zwischen 86%-91% der Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom nach 10 Jahren noch am Leben sind (vgl. auch Zinke 1994, Brendler 1992, Gibbons 1989, Fowler 1995).

Tabelle 7: Analyse der 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach radikaler Prostataktomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom, nach Selley, 1997

Study	Country	No of Patients	Clinical stage/ Grade/size of tumour	10-year survival (%)		
				Cause Specific*	Metastases Free	PSA disease Free
Stein, 1992	USA	230		91 (\pm 4.7)	72	
Zincke, 1994	USA	3170	T1 - T2c	90 (\pm 1.0)	82 (\pm 1.2)	83 (\pm 1.2)
Fowler, 1995	USA	138	A2-B	86	85	57
Walsh, 1994a	USA	955		83		70
Norberg, 1994	USA	19	Gleason 2-5	90		
		19	Gleason 6	84		
		12	Gleason < 7	44		
		24	< 2 cc	92		
		12	2-4 cc	47		
		15	> 4 cc	73		
Morton, 1991**	USA	586		97	93	90
Ohori, 1994a	USA	500		73 76 (5 years)		

*Survival without death from prostate cancer

** 5-year survival analysis

Tabelle 8: Krankheitsprogress nach radikaler Prostatektomie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom, nach Selley, 1997

Study	Country	No of Patients	Mean follow-up period (years)	Disease progression (%)	Died of prostate cancer (%)	Died of other Causes (%)
Frohmuller, 1995	Germany	100	15	32		
Mor, 1995	Israel	100	1,5	6		0
Epstein, 1990a	Israel	507	4	23,8		
Stein, 1992	USA	230	3	13	1,7	5,2
Zincke, 1994	USA	3170	5		5	8,8
Fowler, 1995	USA	138	5	28,9	6,5	13,7
Trepasso, 1994	USA	601	3	12,4	1,9	2,9
Smith, 1991	USA	186	10	13	22	18

Wie eine Vielzahl von Studien belegt, stellt das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Operation den wesentlichen prognostischen Faktor dar. Ein gut dokumentiertes Problem besteht in der Tatsache, daß das Tumorstadium präoperativ häufig unterschätzt wird und daher auch Männer mit schlechter Prognose in die Datenauswertung eingehen (Theiß 1997, Paulson 1989, Zincke 1991, Epstein 1993b, Pedersen 1993a, Elder 1982, Zincke 1987). Ein weiteres Prognosekriterium ist der Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms (Oefelein 1997, Fowler 1985, Aihara 1994, Cheng 1993). Auch Tastbefund, Lebensalter und PSA-Verlauf sind hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Dauer des Operationserfolges untersucht worden (Dilliogluligil 1997, Krongrad 1997a, D' Amico 1997, Epstein 1994). Vor allem in den ersten 5-10 Jahren kommt der Komorbidität eine große Rolle zu (Fowler 1996, Aus 1995a). Die Frage, ob durch das PSA-Screening vermehrt unnötige Operationen erfolgen, kann derzeit noch nicht beantwortet werden (Soh 1997, Mettlin 1994b, Murphy 1994a).

Komplikationen

Hinsichtlich der „Nebenwirkungen“ der radikalen Prostatektomie ist zwischen intra- und postoperativen sowie langfristigen Komplikationen zu unterscheiden. Neben der perioperativen Mortalität (0,2-1,2%) und den allgemeinen Operationsrisiken spielen vor allem einige spezifische Komplikationen, die langfristige Morbidität, eine Rolle. Dieses betrifft vor allem Impotenz (20-85%), Inkontinenz (2-27%), Urethrastrikturen (10-18%) oder permanente Verletzungen des Rektums (3%) (Gerber 1996, Lu-Yao 1996, Andriole 1994a, Hautmann 1994, Surya 1990, McLaren 1993, Ramon 1993, Rossignol 1991, Lander 1997, Fowler FJ 1993, Mark 1994, Quinlan 1991, Jonler

1994). Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse einer Meta-Analyse, in der die Literatur bis 1991 zu diesem Thema zusammengefaßt wurde.

Tabelle 9: Häufigkeit von längerfristigen Nebenwirkungen der Behandlung lokal begrenzter Prostatkarzinome, nach Wasson, 1993

	Radical Prostatectomy	External Beam Radiation
Mortality		
Weighted mean	1,1	0,2
Sample size	400	946
Median probability*	2	0
No series	6	8
Any incontinence		
Weighted mean	26,6	6,1
Sample size	301	443
Median probability*	16	6,5
No series	8	
Complete incontinence		
Weighted mean	6,8	1,2
Sample size	719	739
Median probability*	6	1
No series	11	11
Any bowel injury		
Weighted mean	2,7	1,4
Sample size	407	1148
Median probability*	1,5	13,5
No series	4	12
Bowel injury (requiring long-term Treatment or colostomy)		
Weighted mean	1,3	2,3
Sample size	551	1680
Median probability*	1	1
No series	6	7
Stricture requiring Long-term treatment		
Weighted mean	12,4	4,5
Sample size	542	959
Median probability*	9	2,5
No series	9	12
Impotence		
Weighted mean	84,6	41,5
Sample size	374	415
Median probability*	62	44
No series	7	5

* Median probability across reported series

Lebensqualität

Über die Lebensqualität liegen derzeit noch keine verlässlichen Einschätzungen vor, da sich z.B. bei der Sexualfunktion das fehlende Wissen um einen „Normalzustand“ bei Männern dieser Altersgruppen als Problem für eine objektive Einschätzung dar-

stellt (Pedersen 1993b, Fowler FJ 1995, Walsh 1994, Lubeck 1997, Helgason 1997, Borghede 1997, Albertsen 1997a, Matchar 1997).

Strahlentherapie

Die Strahlentherapie bei einem Prostatakarzinom hatte bis in die 80iger Jahre einen eher palliativen Charakter. Seitdem sind mehrere Behandlungsverfahren entwickelt worden, die auch aus kurativer Sicht einen Ansatz sehen. Auch hier stehen keine adäquaten RCTs zur Verfügung, so daß sich von seiten der Evidenz ein ähnliches Bild wie bei der radikalen Operation bietet. Die durchgeführten Beobachtungsstudien, vor allem in den USA, erschweren eine Einschätzung der Effektivität durch ihre unterschiedlichen Studiendesigns. Ein therapeutisch-positiver Effekt, z.B. bezogen auf Überlebenswahrscheinlichkeit und Rezidivrate, scheint aber vor allem vom Tumorstadium (lokal begrenzter Tumor) und dem Differenzierungsgrad (gut differenziert) abhängig zu sein (Götz 1997, El-Galley 1995, Hanks 1995, Critz 1995, Kuban 1995, Lee RJ 1994, Hanks 1994a, Perez 1993, Koprowski 1991, Lawton 1991, Lai 1990, Perez 1994, Davies 1990, Schellhammer 1993, Forman 1993, Kaplan 1993, Leibel 1994a, Syed 1992, Lerner 1991, Kaplan 1994, Bagshaw 1994, Prestidge 1994, Hanks 1992, Duncan 1993, Arcangeli 1991, Lee 1995, Patel 1990, Ennis 1993, Vijayakumar 1992, Austin 1993).

Die Vor- und Nachteile der einzelnen Verfahren sind ebenfalls noch nicht ausreichend untersucht (Movsas 1997, Hartford 1996, Epstein 1992, Bagshaw 1993, Grimm 1996, Khan 1991, Leibel 1994b, Marks 1992, Priestly 1992). Gleiches gilt für den Einsatz der Strahlentherapie in Kombination mit anderen Therapieformen (Bolla 1997, Roach 1997, D'Amico 1996, Hanks 1994b, Lange 1983, Zietman 1993). Komplikationsraten (s. Tabelle 9) sind neben Mortalität (0,2-0,5%), gastrointestinalen und genitourologischen Problemen (8-43%) auch Hospitalisierungen (2%), Impotenz (40-67%), Urethrastrikturen (3-8%) und Inkontinenz (2%) (vgl. auch Helgason 1995, Shipley 1994, Greskovich 1991, Green 1990, Green 1992, Fossa 1994).

Die Tabellen 10-14 zeigen Angaben zur Effektivität der Strahlentherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium und im Vergleich zu den anderen Therapieformen. Insgesamt lassen sich die Daten aufgrund der methodischen Unterschiede der einzelnen Studien nur schwer in eine quantitative Relation setzen. Allerdings lassen die Daten auf den ersten Blick eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit der strahlentherapeutisch behandelten Patienten vermuten. Aber im wesentlichen dürfte eine „Negativ-Selektion“, d.h. die Auswahl von Patienten mit schlechterem Risiko, vorliegen.

Tabelle 10: Geschätzte 10-Jahres Krankheits-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit in zwei Studien, nach SBU, 1996

	Weighted mean value	Estimated value	
Radical prostatectomy	93 %	93 %	89 %
External radiotherapy	74 %	62 %	67 %
Watchful waiting	84 %	83 %	86 %

Tabelle 11: Geschätzte Krankheitspezifische Mortalität bei Prostata-Karzinom in zwei Studien (95 % Konfidenzintervall), nach SBU, 1996

Radical prostatectomy	0.007 (0.005-0.009)	0.009 (0.007-0.013)
External radiotherapy	0.038 (0.023-0.059)	0.023 (0.010-0.030)
Watchful waiting	0.017 (0.013-0.021)	0.009 (0.006-0.012)

Tabelle 12: Krankheitsspezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach radikaler Prostatektomie, Strahlentherapie und kontrolliertem Zuwarten, nach SBU, 1996

References	5 years	10 years	15 years
Radical prostatectomy			
Blute, 1989	98 %	93 %	93 %
Gibbons, 1989	100 % ²	97 % ²	94 % ²
Lepor, 1989	95,00%	92 %	86 %
External radiotherapy			
Nacey, 1983	74 %	?	?
Rosen, 1984	83 %	75 % ³	?
Allain, 1985	96 %	82 % ^{4,5}	?
	91 % ⁶	62 % ⁶	?
Rounsaville, 1987	91 % ⁷	70 % ⁷	?
Bagshaw, 1990	89 % ⁸	90 % ⁸	67 % ⁸
	86 % ⁹	67 % ⁹	46 % ⁹
Arcangeli, 1991	82,00%	73 %	?
Hanks, 1991	96,00%	86 %	?
Watchful waiting			
George, 1988	80 %	?	?
Johansson, 1992	93 %	85 %	?
	94 % ¹⁰	87 % ¹⁰	?
Adolfsson, 1992	99 %	84 %	?
Adolfsson, 1991	98 % ¹⁰	92 % ¹⁰	?

²Estimated. - ³8 years. - ⁴Stage B1. - ⁵7years. - ⁶Stage B2. - ⁷Estimated. - ⁸Stanford stage T1. -

⁹Stanford stage T2. - ¹⁰Patients < 70 years of age.

Tabelle 13: Variabilität der Patientencharakteristika in Behandlungsstudien von T2-Prostatakarzinomen, nach Middleton, 1995

	Type of Treatment				
	Radical Prostatectomy	External Beam Radiotherapy	Brachytherapy	Surveillance	
Mean pt. age (range)	62,7 (34-84)	65,9 (26-92)	64,5 (36-91)	70 (38-90)	
No. Pts.	9263	14,21	4891	913	
No. Followup (%):					
5 Yrs.	1,19 (13)	1802 (13)	642 (13)	400 (44)	
10 Yrs.	759 (8)	110 (1)	100 (2)	46 (5)	
15 Yrs.	530 (6)	0	0	33 (4)	
Mean mos. (range)	70,2 (1-372)	70,3 (1-264)	56,5 (1-219)	111,6 (3-298)	
%Tumor grade (No./total No.):*					
Well differentiated	23,1 (376/1,631)	41,2 (517/1,256)	38,3 (427/1,116)	62,2 (250/402)	
Moderately well differentiated	56,9 (928/1,631)	40,6 (510/1,256)	51,3 (572/1,116)	34,8 (140/402)	
Poorly differentiated	20 (327/1,631)	18,2 (229/1,256)	10,5 (117/1,116)	3 (12/402)	
%Pelvic lymphadenectomy (No./total No.)	83 (910/1,093)	26 (463/1,756)	87 (1,743/1,997)	0	

Series denotes groups of patients stratified by parameters such as primary treatment modality; 1 article may include more than 1 series (data are from 169 series in 165 articles)

* Categorization of degree of differentiation is based either on series reports of good, moderate or poor differentiation or on the division of Gleason sums of 2-4 (well differentiated), 5-7 (moderately well differentiated) or 8-10 (poorly differentiated).

Tabelle 14: Überlebenswahrscheinlichkeiten in Behandlungsstudien von T2-Prostatakarzinomen, nach Middleton, 1995

	Type of Treatment											
	Radical Prostatectomy			External Beam Radiotherapy			Brachytherapy			Surveillance		
	No	Minimum %	Maximum %	No	Minimum %	Maximum %	No	Minimum %	Maximum %	No	Minimum %	Maximum %
5-Yr. survival:												
Overall	10	68,9	95,0	39	51,4	93,0	8	57,0	93,0	7	67,0	92,0
Progression-free	2	81,9	92,0	29	32,0	93,0	14	38,0	90,0	1	68,0	68,0
Metastasis-free	0			4	46,0	85,0	0			0		
Disease-specific	5	90,0	97,0	7	63,5	96,0	3	92,0	100	3	89,0	99,0
10-Yr. survival:												
Overall	7	44,4	88,0	11	41,4	70,0	0			5	34,0	70,7
Progression-free	1	82,0	82,0	10	40,0	64,0	7	50,0	90,0	1	53,0	53,0
Metastasis-free	0			0			0			0		
Disease-specific	3	88,5	93,0	3	66,1	86,0	0			3	84,0	85,0
15-Yr. survival:*												
Overall	8	22,2	75,0	2	31,0	33,0				4	39,0	67,0
Progression-free	1	70,0	70,0	0						0		
Metastasis-free	0			0						0		
Disease-specific	5	55,0	93,0	0						0		

* There were no reported survivors of brachytherapy at 15 years

Hormonbehandlung

Da die Hormontherapie bisher nur palliativ im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt wird und für die Einschätzung des Screenings nur eine untergeordnete Rolle spielt, wird hier nur auf die aktuelle Literatur verwiesen (Caubet 1997, Altwein 1997a, Watson 1996, Iversen 1997, Trachtenberg 1997, Andriole 1997, Schulman 1997, McLeod 1997, Lawton 1997, Roth 1996, Garnick 1997, Lowe 1997, Fleshner 1995).

Kontrolliertes Zuwarten (Watchful waiting; expectant management)

Die wesentliche Diskussion zur Behandlung des Prostatakarzinoms beschäftigt sich mit der Frage, ob das Kontrollierte Zuwarten eine rationale Alternative zu den anderen Therapieoptionen darstellt. Bei hoch- und höchstbetagten Männern oder in einem fortgeschrittenen Stadium ist diese Alternative relativ unstrittig (Blute 1989, Coleman 1994, Crawford 1994, Scher 1996, Howard 1993).

Gegenstand heftiger Diskussionen ist diese Option vor allem als Alternative zur radikalen Prostatektomie, also vor allem bei jüngeren Männern mit einem lokal begrenzten Tumor und geringer Komorbidität (längerer Lebenserwartung). Mit diesem Vorgehen wird eine Begleitung des Patienten ohne aktive Behandlung bis zum Auftreten von Symptomen verstanden. Das fehlende Wissen um den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms, prognostische Faktoren für die Progredienz des Wachstums und die Morbidität und Effektivität eines operativen Vorgehens werden häufig als Gründe für diese Therapieoption genannt.

Die wissenschaftliche Bearbeitung dieses Problems ist von zwei zusammenhängenden Faktoren bestimmt: ein Selektionsbias bei den meisten Beobachtungsstudien (ältere Patienten, schlechtere Risiken) und das Problem der Patienten- und Arztrekrutierung bei RCTs, da das Kontrollierte Zuwarten als Therapieoption bei einer Karzinomdiagnose nur schwer zu vermitteln ist (Thompson 1993, Altwein 1994, Hugosson 1996a, Chodak 1994a, Abbas 1997, Walsh 1997, Abrahamsson 1996, Palmer 1996, Thompson 1994, Chodak 1994b).

Es liegt eine Vielzahl von retrospektiven und prospektiven Studien vor (Warner 1994, Adolfsson 1994, Whitmore 1991, Blute 1986, Schmid 1993b, Corral 1994, Adolfsson 1991, Carter HB 1997c, Johansson 1994a, Hanley 1988, Whitmore 1994a, Jones 1992, Johansson 1992, Adolfsson 1992, Waaler 1993, George 1988, Zhang 1991, Epstein 1986, Rana 1993, Aus 1995b, Adolfsson 1997a).

Ob die hier genannten, die in den Tabellen 15-19 ausgewählten Studien oder die Meta-Analyse von Chodak 1994c, alle zeigen eine ähnliche Tendenz: geringe Pro-

statakarzinom-spezifische Mortalität (Letalität), hohe konkurrierende Mortalität und große prognostische Bedeutung des Tumorstadiums.

Alle aufgeführten Untersuchungen sind Kohortenstudien mit den bekannten methodischen Problemen. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der laufenden RCTs (hoffentlich) mehr Evidenz in die Diskussion bringen (Wilt 1994).

Tabelle 15: Ergebnisse von konservativ behandelten Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Karzinom, nach Selley, 1997

Study (Country)	Study Design	No of Patients (n)	Mean Age at Diagnosis (yrs)	Length of follow-up (months)	Clinical stage	Disease progression (%)	Metastases (%)	Died of prostate cancer (%)	Died of other causes (%)	
Whitmore (USA)	R	75	BI 65	BI 133	BI 29	BI 65.5	BI 6	BI 10	BI 13	
			[T2a,b] (54-77)	(24-222)						
			B2 67	B2 130	B2 37	B2 78	B2 17	B2 43	B2 46	
Jones (USA)	R	233	[T2c] (59-82)	(36-298)	B3* 9	B3 44	B3 2	B3 0	B3 33	
			B 3 69	B3 108						
Johansson (Sweden)	P	223	(63-81)	(36-197)						
			Unspecified	264	AI-B2 [T1-T2]	AI 0.4	BI 1	AI 6	BI 2	
Adolfsson (Sweden)	P	122	Median 86 (38-89)	Median 91 (8-127)	T1-2	55	14	7	31	
Waalder (Norway)	R	94	73 (52-90)	108	TO-2	TO 1	TO 0	TO 0	TO 33	
						Focal	focal	focal		
George (UK)	P	120	74 (62-90)	84	Unspecified	84	11	4	36	
Zhang (USA)	R	132	72	96	T1a	10			2.2	
Epstein (USA)	R	94	Died < 4 years (75 years)	120 (96-216)	AI	8		6		
			Survived 4 years (65 years)		[T1, T2]					

* Four patients were lost to follow up (R, retrospective; P, prospective)

Tabelle 16: Überlebenswahrscheinlichkeit von konservativ behandelten Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Karzinom, nach Selley, 1997

Study	Country	No of Patients	Clinical Stage	Mean age at diagnosis (years)	Mean follow-up (years)	Observed survival (%)		Progression free survival (%)	
						5 years	10 years	5 years	10 years
Adolfsson	Sweden	122	T1/T2	68	7.5	80	50		
Johansson	Sweden	223	TO-T2	72	12,5	67	42	67	56
Studies of early detection									
Chisholm	UK	107	TO/TI	73,5	1-12	60	35		

Tabelle 17: Zahl der Patienten mit Kapsel-übergreifendem Prostata-Karzinom im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten, nach SBU, 1996

References	Growth beyond capsule	Growth beyond surgical sample	Metastasen in regional lymph nodes
Elder, 1982	35/53 (66 %)	-	-
Lange, 1983	24/63 (38 %)	-	10/56 (18 %)
Myers, 1983	183/562 (33 %)	-	-
Benson, 1984	72/519 (14 %)	-	65/519 (13 %)
Gibbons, 1984	49/195 (25 %)	16/195 (8 %)	-
Fowler, 1985	31/59 (53 %)	-	-
Middelton, 1986	28/136 (21 %)	-	-
Paulson, 1986	57/142 (40 %)	37/142 (26 %)	-
Mukamel, 1987	5/139 (4 %)	-	24/119 (20 %)
Schellhammer, 1988	10/47 (21 %)	-	-
Anselmo, 1989	3/33 (9 %)	-	10/47 (21 %)
Drago, 1989	22/30 (73 %)	-	-
Gibbons, 1989	4/57 (7 %)	-	-
Villers, 1989	78/156 (50 %)	-	-
Bressel, 1990	38/96 (40 %)	-	50/400 (13 %)
Catalona, 1990	68/250 (27 %)	67/250 (27 %)	8/250 (3 %)
Paulson, 1990	197/441 (45 %)	123/441 (27 %)	-
Stamey, 1990	-	31/136 (23 %)	-
Froh Müller, 1991	22/115 (19 %)	-	9/115 (8 %)
Morton, 1991	177/586 (30 %)	25/586 (4 %)	-
Leandri, 1992	170/487 (35 %)	-	46/487 (9 %)
Soloway, 1992 (personal communication)	-	16/50 (32 %)	-
Pedersen, 1993	-	46/182 (25 %)	13/201 (6 %)
Ramon, 1994	32/153 (21 %)	-	10/153 (7 %)
Σ	1305/4319 (30 %)	361/1982 (18 %)	245/2347 (10 %)

Tabelle 18: Krankheits-freie und Krankheits-spezifische Überlebenswahrscheinlichkeit nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Karzinom, nach SBU, 1996

References	Number	Disease-free survival		Disease-specific survival	
		10 years	15 years	10 years	15 years
Gibbons, 1994	195	67 %	48 %	-	-
Paulson, 1989	145	62 %	-	-	-
Frohmüller, 1991	84	69 %	-	-	-
Blute, 1989	315	-	70 %	93 %	93 %
Gibbons, 1989	52	-	-	97 %	93 %
Lepor, 1989	57	-	-	92 %	86 %
Paulson, 1990	441	70 %	60 %	88 %	70 %
Kerr2, 1994	191	-	-	88 %	78 %

² Patients < 55 years

Tabelle 19: Patienteneigenschaften und Behandlungsergebnisse bei klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom, nach Wasson, 1993

	Watchful Waiting		Radiation Therapy		Radical Surgery	
	Median (CI)	No	Median (CI)	No	Median (CI)	No
Patient characteristics						
Age	71 (69-73)	27	66 (64-66)	49	63 (61-64)	33
High grade (%)	7 (6-11)	19	21 (13-24)	45	11 (6-25)	22
Outcomes						
Annual mortality rate						
All causes	0.060 (0.050-0.104)	27	0.045 (0.040-0.052)	45	0.032 (0.020-0.044)	27
Cancer-specific	0.009 (0.0006-0.012)	23	0.023 (0.010-0.030)	22	0.009 (0.007-0.013)	23
Metastatic rate	0.017 (0.011-0.043)	15	0.050 (0.030-0.095)	17	0.023 (0.014-0.025)	18

CI = 95 % confidence interval; no. = number of studies, which vary, as not all studies supply all variables

C.2.2 Beschreibung der Technologie

PSA

Der PSA-Test stellt eine einfache und schnell durchzuführende Blutuntersuchung dar. Aus diesem Grund ist er in großer Schnelligkeit Teil der Routinediagnostik sowohl im primärärztlichen als auch im urologischen Bereich geworden. Mit der Einführung des PSA hat das Prostatakarzinom sowohl bei den Ärzten als auch bei den Patienten deutlich an Beachtung zugenommen. Die auch von den Medien unterstützte Botschaft ist allerdings recht problematisch. Einerseits wird durch die leichte Verfügbarkeit eines PSA-Wertes eine frühe Diagnostik eines Prostatakarzinoms suggeriert. Andererseits wird auf den natürlichen Verlauf des Prostatakarzinoms und die Vor- und Nachteile der derzeitigen Therapieoptionen nur selten hingewiesen. Aus diesem Grund wird in der Literatur bereits von einer „neuen“ Form des Prostatakarzinoms gesprochen, nämlich dem PSA-diagnostizierten Prostatakarzinom.

Während ältere Übersichtsartikel eher positiv bis enthusiastisch die Einführung des PSA kommentierten (Rainwater 1990, Oesterling 1991, Brawer 1991, Andriole 1992, Partin 1994, Oesterling 1993a, Hammerer 1995a, Ruckle 1994, Oesterling 1995a, Kantoff 1994, Hudson 1993, Walsh 1993) finden sich in neueren Veröffentlichungen auch zunehmend kritische Stimmen, vor allem hinsichtlich des Einsatzes als Screening-Test (Duffy 1996, Wolff 1996a, Recker 1996a, Recker 1996b, Lange 1995, Stenman 1997, Gion 1996, Weining 1997, Nixon 1997a).

Dabei weist die PSA-Messung einige Probleme auf, die bei der Interpretation mitbedacht werden müssen. Ohne Kenntnis dieser limitierenden Faktoren ist ein sinnvoller Gebrauch fraglich. So gibt es eine Reihe von Einflußfaktoren, die einen Anstieg des PSA verursachen können, ohne daß ein Prostatakarzinom vorliegt. Zusätzlich haben viele der verwendeten Assays unterschiedliche „Normwerte“, oft ohne empirische Basis, ohne deren Kenntnis die Interpretation problematisch ist. Des Weiteren sind viele durch einen pathologischen PSA-Wert entdeckten Prostatakarzinome lokal begrenzte Tumore, die für die Prognose des Patienten keine Rolle spielen. Hinzu kommt, daß das PSA nicht Prostatakarzinom-spezifisch ist, sondern auch durch eine gutartige Vergrößerung der Drüse hervorgerufen werden kann. Aus diesem Grund werden derzeit eine Reihe von Versuchen unternommen, um die Trennschärfe für die Diagnose eines Prostatakarzinoms zu erhöhen.

Assays

Das PSA ist eine Glykoprotein, welches im wesentlichen nur von den Epithelzellen der Prostata produziert wird. 60-98% sind gebunden an α_1 – Antichymotrypsin, der Rest stellt das sog. „freie“ PSA dar. Patienten mit einem Prostatakarzinom haben häufiger einen höheren Anteil gebundenen (komplexes) PSA als z.B. Patienten mit einer BPH. Auf die weiteren biochemischen Eigenschaften kann hier nicht weiter eingegangen werden (vgl. Stenman 1996, Sokoll 1997, Chan 1987, Wang 1979, McCormack 1995).

Eine großes Problem stellt die geringe Standardisierung der verfügbaren PSA-Assays dar. Für die meisten Ärzte und Patienten stellt der Wert von 4 ng/dl die magische Grenze dar. Von vielen Herstellern wird dieser Grenzwert ebenfalls angegeben. Allerdings schwankt von Hersteller zu Hersteller dieser Grenzwert bis zum Faktor 2, beruht nicht auf empirischen Daten oder wird gar nicht erst angegeben (Semjonow 1995).

Aus diesem Grund sind Veränderungen des PSA-Wertes häufig nur auf Wechsel des Labors zu einem Assay zurückzuführen. Diese Situation hat zu einer internationalen Diskussion über die Standardisierung der PSA-Messung geführt, die derzeit noch nicht abgeschlossen ist (Vessella 1997, Stamey 1997, Stamey 1995a, Vessella 1992, Semjonow 1996a, Graves 1993, Graves 1990, Klee 1994).

Vor diesem Hintergrund ist es auch sehr problematisch, noch einen semiquantitativen, noch weniger genauen Schnelltest (10 min) einzuführen und damit die Erwartungshaltung der Patienten noch höher zu schrauben (Madersbacher 1996).

Schwankungen

Der PSA-Wert selber ist Schwankungen unterworfen, die häufig nicht durch ein Prostatakarzinom verursacht sind. So haben Untersuchungen gezeigt, daß ein Unterschied zwischen zwei Messungen von 30-46% häufig allein auf biologische und/oder laboranalytische Ursachen zurückgeführt werden kann (Nixon 1997b, Komatsu 1996, Ornstein 1997a, Pickens 1995). Andere Einflußfaktoren sind vorhergehende körperliche Bewegung (Leventhal 1993), andere Erkrankungen der Prostata wie Infektionen, etc. (Irani 1997a, Nadler 1995, Tchetchgen 1997, Pansadoro 1996), urologische Untersuchungen (Oesterling 1993b, Romics 1992, Klomp 1994, Yuan 1992, Walz 1992) oder andere Faktoren (Batislam 1997, Diamandis 1997a).

Als wesentliche Fehlerquelle kommt eine vorher durchgeführte DRU nach den vorliegenden Daten wohl nicht in Frage (Andruss 1995, Klein LT 1997, Chybowski 1992, Crawford 1992).

Ein weit größeres praktisches Problem stellt die Differenzierung zwischen BPH und Prostatakarzinom bei einem erhöhten PSA-Wert dar. Es besteht einerseits ein enger Zusammenhang zwischen Alter, Prostatagröße und BPH-Syndrom und andererseits ein solcher zwischen Prostatagröße und hohem PSA-Wert. Da mit dem Alter die Häufigkeit von BPH-Syndrom und Prostatakarzinom gleichzeitig zunimmt, heißt das praktisch, daß die Trennschärfe des PSA bei diesen Patienten sinkt (Sershon 1994, Ellis 1993, Monda 1994, Tchetgen 1995, Atan 1996, Chen 1997, Brawer 1989, Aus 1994a, Pretlow 1991).

Sensitivität/Spezifität

Die Angaben zur Sensitivität und Spezifität für das Gesamt-PSA schwanken beträchtlich (vgl. Tabellen 20-22). Dabei ist zu beachten, daß diese Studien mit unterschiedlichen Studiendesigns durchgeführt worden sind. Zum einen sind klinische Untersuchungen an Patienten, epidemiologische (prospektive/ retrospektive) Kohortenstudien, repräsentative oder Einladungs-Screeninguntersuchungen und randomisierte klinische Studien voneinander zu unterscheiden. Die Ergebnisse sind z.B. aufgrund der unterschiedlichen Prävalenzen nicht miteinander vergleichbar hinsichtlich der klassischen Parameter wie Sensitivität, Spezifität oder (positivem wie negativem) Vorhersagewert. Unterschiede in Alter, Symptomstatus, Komorbidität, etc. stellen potentielle systematische Verzerrungsfaktoren (Bias) dar.

Hinzu kommt noch ein generelles Problem: die Definition der Bezugsvariable (gold standard). In fast allen Untersuchungen mit größeren Personenzahlen wurde die Biopsie als gold standard eingesetzt. Diese hat aber selbst wiederum eine geringe Sensitivität. Wichtiger ist aber die Tatsache, daß nur Männer mit einem Prostatakarzinom-Verdacht einer Biopsie unterzogen werden, so daß die tatsächliche Anzahl der Prostatakarzinom-Fälle unbekannt ist. Auch die Grenzwerte, bei denen eine Biopsie veranlaßt wurde, sind uneinheitlich zwischen den Studien, so daß exakte Vergleiche aufgrund dieser Tatsachen nur schwer möglich sind.

Insofern sind die Angaben für die Sensitivität (57-90% mit einem geschätzten Mittelwert von 70%) und Spezifität (59-97%) nur ein sehr grober Anhaltswert.

Tabelle 20: Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer Vorhersagewert für PSA bei Früherkennung auf Prostatakarzinom, nach Selley, 1997

Study (country)	Study design*	Study population	Total no of patients	No (%) of patients with prostate cancer	Initial diagnostic tests	PSA level (ng/ml)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Powell, 1994 (UK)	P	Referrals to urology clinic	211	17 (8)	PSA	10 30	89,5	90 100	47	
Labriell, 1991 (USA)	P	Randomly selected from electoral roll	1002	57 (5.6)	DRE, PSA, TRUS	4 10 30	71,4 32,1 17,9	91,1 98,2 99,9	32,5 51,4 90,9	98,2 96,0 95,3
Catalona, 1994a (USA)	P	Volunteers aged 50 years+	6630	264 (4)	DRE, PSA	>4 >4 (DRE-) <4 (DRE+) >4 (DRE+) >4 (DRE+, TRUS+)			31,5 24,4 10 48,5 54,7	
Catalona, 1994b (USA)	P	Volunteers aged 50 years+	4962	192 (4)	DRE, PSA	>4 >10	78,6 24	45,8 93,4	32,5 54,8	
Mettlin, 1993b (USA)	P	Volunteers aged 50-70 years	2999	129 (8.9)	PSA, DRE, TRUS	<4 (DRE+) >4 (DRE+) <4 (DRE+, TRUS+) >4 (DRE+, TRUS+)			18,8 75 27,3 79,2	
Bangma, 1995a (NL)	P	Randomly selected	812	17 (2)	DRE, PSA, TRUS	2,3 4	94 47	78 91		
Babaian, 1993 (USA)	R	Attenders at prostate detection clinic	1860	170 (9)	DRE PSA, TRUS	>4 >4 (DRE+) >4 (TRUS+) >4 (DRE+, TRUS+)			59 75 63 79	
Clements, 1988 (UK)	P	Patients with positive DRE	2653							
Aziz, 1993 (USA)	T	Journal articles	1000	80 (52 organ confined)	PSA	4 2	57 (80 organ confined)			

* P, prospective; R, retrospective; T, theoretical.

Tabelle 21: Häufigkeit eines Prostatakarzinoms bei drei unterschiedlichen PSA-Grenzwerten, nach Selley, 1997

Study	No of Patients with cancer	Country	Study design	Study Population	Assay	Percentage with prostate cancer		
						0-4 ng/ml	4.1-10 ng/ml	> 10 ng/ml
Rommel, 1994	612/2020	USA	Retrospective	Referrals for suspicious DRE, raised PSA	Hybritech Tandem R	8	30	62
Nishiya, 1994	220	USA	Retrospective	Undergone radical Prostatectomy	Hybritech	16	40	44
Catalona, 1994	192/4962	USA	Prospective	Volunteers, aged 50 years+	Hybritech Tandem R or Tandem E	21	55	24
Mettlin, 1993c*	148/2999	USA	Prospective	Volunteers to Prostate cancer detection program	Various	29	38	33
Babaian, 1991	56/124	USA	Retrospective	Patients with abnormal der or TRUS	Hybritech Tandem E	18		82

* ACS NPROSTATAKARZINOMDP study (various PSA assays used among centres)

Tabelle 22: Sensitivität, Spezifität, positiver/ negativer Vorhersagewert für eine PSA-Messung bei der Diagnostik auf Prostatakarzinom bei Patienten, nach Selley, 1997

Study (country)	Study Design*	Study Population	Total no of patients	No (%) of patients with prostate cancer	Initial Diagnostic tests	PSA level (ng/ml)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Viswanath, 1993 (UK)	R	Attendees at urology clinic	234	56 (24)	PSA	7 10	95 82	70 73,5	50	
Gann, 1995 (USA)	Nested Case Control	Participants in RCT of beta carotene	366 cases 1098 controls	366	PSA	4	72 (95% CI 46-90)	83 (95% CI 71-92)		
Brawer, 1993a (USA)	R	Attendees at urology clinics with abnormal DRE, raised PSA	218	68 (31)	PSA, DRE	2 4 10 20	93 68 24 15	23 44 92 99	34 34 57 91	88 76 74 73

* R, retrospective

Altersspezifisch Normalwerte

Diese Angaben sind neben den in den Tabellen aufgelisteten Studien auch in einer Reihe von weiteren klinischen (Stamey 1987, Dalkin 1995, Viswanath 1993, Guthman 1993, Gillatt 1995, Hammerer 1995a, Yu 1996, Perimensis 1992, Bogdanowicz 1991, Stamey 1989, Guinan 1987) und epidemiologischen Untersuchungen bestätigt worden, wobei die Trennschärfe in letzteren besser ist (Jacobsen 1996, Oesterling 1995b).

Zwischen 25-80% der Personen mit einem erhöhten PSA weisen keinen Tumor auf und viele Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom haben keinen erhöhten PSA-Wert. Ebenso von Bedeutung ist die Tatsache, daß kleine, hoch differenzierte Tumore weniger zu einer Progression neigen. Des weiteren wird allgemein anerkannt, daß Patienten mit einem metastasierenden Prostatakarzinom im Normalfall von einer Operation nicht profitieren. Aus diesen Gründen ist in einer Reihe von Studien der Frage nachgegangen worden, inwiefern sich durch eine PSA-Messung in Kombination mit anderen Untersuchungen die Auswahl einer adäquaten Behandlungsform optimieren läßt (Partin 1997, Gohji 1997, Partin 1990, Palken 1990, Scapletsky 1994, Huang 1993, Partin 1993a, Hudson 1989, Stamey 1989, Babaian 1991, Puppo 1997).

Aufgrund der Probleme bei der Definition eines klinisch relevanten Grenzwerts für das PSA und des bereits erwähnten Einflusses des Alters auf die Trennschärfe sind eine Reihe von Untersuchungen mit der Fragestellung, ob sich altersspezifisch Grenzwerte definieren lassen durchgeführt worden. Denn Prostatagröße, eine physiologisch bedingte Zunahme des Serum-PSA (aufgrund der Zunahme der Durchlässigkeit des prostatischen duktales Systems) und die zunehmende Häufigkeit von PSA-erhöhenden, aber nicht Karzinom-bedingten Einflußfaktoren wie Prostataischiämien, etc. senken die Trennschärfe des PSA mit zunehmendem Alter. Durch die Altersadjustierung, d.h. eine Erhöhung der Grenzwerte für ältere Männer, würde die Spezifität erhöht und eine Reihe von weiteren, aber nicht notwendigen Untersuchungen vermieden. Andererseits könnte umgekehrt die Sensitivität bei jüngeren Männern, bei denen sie eine größere klinische Bedeutung hat, erhöht werden.

Die vorliegenden empirischen Untersuchungen (Kirolos 1996, Löfman 1997, Etzioni 1996, Collins 1993, Anderson 1995, DeAntoni 1996, Ciatto 1995, Oesterling 1993c, Oesterling 1995c, El-Galley 1995, Lankford 1995, Dalkin 1993, Bosch 1995, Oesterling 1993d, Richardson 1997) haben dazu geführt, daß der Vorteil solcher Grenzwerte als klinisch nicht relevant erachtet wird (Hammerer 1995b, Kirolos 1997, Nixon 1997a). Wesentliche Argumente sind die geringe Korrelation zwischen Alter und PSA in den höheren Altersgruppen und die ungeklärte Frage, ob eine in Kauf ge-

nommene geringere Sensitivität bei älteren Personen den Nutzen einer höheren Spezifität aufwiegt. Dieses trifft wohl auch für Screening-Untersuchungen zu (Etzioni 1996).

PSA-Dichte (PSAD)

Ein ähnliches Problem stellt der ebenfalls erwähnte Zusammenhang von Prostatagröße und PSA dar. Die Prostatadichte (PSAD) als Index von Serum-PSA/ Prostatavolumen in ml ist ebenfalls auf ihre Bedeutung für eine Erhöhung der Trennschärfe untersucht worden. Einen wesentlichen Grund stellt die Tatsache dar, daß malignes Prostatagewebe mehr Serum-PSA produziert als gutartiges. Ein PSAD >0.15 wird normalerweise als pathologisch angesehen. Allerdings kommt das Problem hinzu, daß eine Größenbestimmung der Prostata am besten mit einem TRUS durchzuführen ist, der aber selber wiederum mit einem relativ großen Fehler behaftet ist. Zusätzlich würde daher die PSAD eine routinemäßig durchzuführende weitere Untersuchung bedingen.

Auch hier ist die Datenlage uneinheitlich (Babaian 1992b, Veneziano 1990, Clements 1992a, Akdas 1995, Clements 1992b, Holmäng 1993, Aarnink 1996, Manseck 1997, Ingenito 1997, Collins 1993, Bare 1994, Benson 1994, Nishiya 1994, Benson 1993, Brawer 1993a, Cookson 1995, Ohori 1995, Diaz 1996, Presti 1996, Thon 1996, Wolff 1994, Catalonia 1994b, Schmid 1996a, Zlotta 1997, Gottfried 1993, Shinohara 1994, Blackwell 1994, Babaian 1996), wobei allgemein aufgrund der Evidenz und des Aufwandes keine allgemeine Befürwortung des Einsatzes der PSAD zu finden ist (Seaman 1993, Beduschi 1997). Diskutiert wird aber ihr Gebrauch für einzelne Patientengruppen (z.B. PSA > 4 ng/ml; vgl. hierzu Semjonow 1993, Semjonow 1994, Vleeming 1996, Bretton 1994a, Kalish 1994, Bazinet 1994, Meshref 1995, Benson 1992b).

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA velocity, PSAV)

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit ist ein weiterer Ansatz, die Spezifität der PSA-Messung zu steigern. Die Anstiegsgeschwindigkeit beruht auf mindestens zwei Messungen in einem Abstand von normalerweise 1-2 Jahren. Als Grenzwert wird in vielen Untersuchungen ein Anstieg von mehr als 0.75 ng/ml pro Jahr angenommen. Die vorliegenden Daten (Carter 1995, Bangma 1995a, Schmid 1996b, Schmid 1993a, Cadeddu 1993, Riehmman 1993, Pearson 1994, Carter 1992, Smith 1994a, Kabalin 1995, Carter 1997a, Carter 1993, Carter 1994) können dahingehend zusammengefaßt werden, daß aufgrund der hohen intra-individuellen Variabilität des PSA und der Voraussetzung einer zumindest zweimaligen Messung die PSAV nicht als Scree-

ning-Test infrage kommt. Nur für klinische definierte Untergruppen (z.B. negative Biopsie und PSA-Anstieg) kann die PSAV einen weiteren prognostischen Indikator für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms darstellen (Carter 1997b).

Freies und komplexes PSA

Das PSA liegt im Serum als „freies“ und als „gebundenes“ (komplexes) PSA vor. Die gebundenen Form überwiegt die freie Fraktion und ist häufiger bei Prostatakarzinom-Patienten zu finden. BPH-Patienten haben demgegenüber einen höheren Anteil an freiem PSA als Personen mit einem Prostatakarzinom (Björk 1994).

Aufgrund dieser Tatsache wird bereits von vielen Labors der Quotient von freiem zu gesamtem PSA als weiterer Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms ermittelt. Ob und welche Grenzwerte dabei einen Nutzen für die Diagnostik des Prostatakarzinoms darstellen, ist derzeit noch umstritten. Nicht alle auf dem Markt befindlichen PSA-Assays sind allerdings in der Lage, das freie PSA zu bestimmen. Des Weiteren finden sich große Unterschiede in der Sensitivität der Assays, die dieses vermögen. Aufgrund dieser Standardisierungsproblematik sind die vorliegenden Untersuchungen zu diesem Problem kritisch zu würdigen (van Iersel 1996, Semjonow 1996b).

Zu diesem Thema sind eine Vielzahl vor allem klinischer Studien publiziert worden (Stenman 1994, Van Cangh 1996a, Chen 1996, Thiel 1996, Wolff 1997, Stephan 1997, Leung 1997, Nixon 1997c, Vogl 1997, Pearson 1996, Prestigiacomo 1995, Marley 1996, Espana 1997, Haese 1997, Christensson 1993, Lerner 1996, Collins 1997, Prestigiacomo 1996, Pannek 1996, Morgan 1996). Epidemiologische oder Screening-Studien sind darunter nur wenige zu finden (Oesterling 1995d, Bangma 1997a, Reissigl 1996, Murphy 1996, Reissigl 1997a, Higashihara 1996, Catalona 1995a, Bangma 1997b, Ornstein 1997a, Catalona 1997). Vor allem für Männer mit einem PSA im Graubereich zwischen 4-10 ng/dl wird ein möglicher Vorteil gesehen (Partin 1996a, Van Cangh 1996b, Alivizatos 1996, Prestigiacomo 1997, Pannek 1996, Morote 1997, Luderer 1995, Wolff 1996b, Catalona 1997b). Allerdings kann zusammenfassend derzeit der konkrete Vorteil für bestimmte Personengruppen noch nicht hinreichend präzise definiert werden (Abrahamsson 1997, Partin 1996b, Catalona 1996, Vashi 1997, Ravery 1997, Leinonen 1996).

Auf neuere Entwicklungen der PSA-Diagnostik kann aufgrund ihres experimentellen Charakters an dieser Stelle nicht eingegangen werden (Israeli 1997, Irani 1996, Miller 1996, Gomella 1997b, Katz 1994, Fair 1997a, Gao 1997, Diamandis 1997b).

C.2.3 Beschreibung der Intervention

Screening kann als frühzeitige Erkennung einer bis dahin unbekanntes Krankheit durch Anwendung von einfach anzuwendenden diagnostischen Verfahren definiert werden. Ziel ist nur die Unterscheidung von solchen Personen, die die betreffende Krankheit **wahrscheinlich** aufweisen zu denjenigen, bei denen dieses weniger wahrscheinlich ist. Ein Screening-Verfahren erhebt normalerweise nicht den Anspruch, eine diagnostische Untersuchung zu ersetzen, sondern soll eine solche bei Personen mit einer bestimmten Krankheitswahrscheinlichkeit erst in Gang setzen.

Allgemein werden nach Wilson und Jungner mehrere Screening-Strategien unterschieden:

- Massen-Screening als generelle Früherkennungsuntersuchung für große Bevölkerungskollektive wie z.B. alle Männer ab dem 50. Lebensjahr
- Selektives Screening als gezielte Früherkennungsuntersuchung von Hochrisikogruppen, wie z.B. für alle Männer mit einer familiären Belastung durch ein Prostatakarzinom
- Multiphasisches Screening als Durchführung mehrere Screening-Untersuchungen gleichzeitig (Früherkennungsprogramme)
- Opportunistisches Screening als individuelles Screening bei einem normalen Arztbesuch, z.B. ein PSA-Test bei einem Patienten, der wegen Hypertonie zum Arzt kommt und bei dem entweder aus eigenem Wunsch oder auf Anraten des Arztes eine Untersuchung durchgeführt wird.

Allgemeines Ziel aller Screening-Untersuchungen ist die frühzeitige Entdeckung von Krankheiten in einem asymptomatischen, prä-klinischem Stadium, um dadurch die Häufigkeit neuer Krankheitsfälle, das Leiden der Betroffenen und die Mortalität zu senken. Auf den ersten Blick hat dieser Ansatz eine Reihe von offensichtlichen Vorteilen:

- Frühzeitige Behandlungen sind in der Regel weniger invasiv
- Frühzeitige Behandlung ist häufig mit einem weniger schweren Krankheitsverlauf verbunden
- Frühzeitige Behandlung, vor allem bei Karzinomen, geht mit einer günstigeren Prognose einher

Die Entscheidung für oder gegen eine Screening-Methode sollte von folgenden Faktoren abhängig gemacht werden:

- Bedeutung des Problems

Häufigkeit, individuelle Krankheitslast und Kosten stellen einige der Faktoren aus Public Health-Perspektive dar, anhand derer über ein Screening-Verfahren entschieden werden sollte.

- Wertigkeit des diagnostischen Verfahrens

Für die Wertigkeit eines Screening-Instruments sollten die gleichen Testkriterien (Sensitivität, Spezifität, etc.) wie auch für andere diagnostische Verfahren gelten. Allerdings wird für das Screening der zusätzliche Anspruch erhoben, Krankheiten früher, d.h. in einem asymptomatischen Stadium zu entdecken, bevor der Patient wegen seiner Beschwerden ohnehin zu seinem Arzt gegangen wäre. Insofern wird neben einer hohen Sensitivität vor allem eine hohe Spezifität gefordert, um die Zahl überflüssiger weiterer Untersuchungen zu minimieren. Unabhängig von den qualitativen Testcharakteristika (efficacy) stellt die Akzeptanz durch Arzt und Patient (effectiveness) ein wesentliches Bewertungskriterium dar.

- Behandlungsoptionen

Für die durch das Screening entdeckten Fälle sollte eine Behandlung zur Verfügung stehen, die besser als der natürliche Verlauf ohne Behandlung ist. Wie auch für andere Krankheiten wird gefordert, daß vor allem durch randomisierte Studien genügend Evidenz vorhanden ist, um die Überlegenheit einer oder mehrerer Interventionen zu belegen.

- Kosten

Kosten und Effektivität der durch ein Screening verursachten Diagnostik und Behandlung sollten sich in einer gesellschaftlich akzeptierten Größenordnung befinden.

Wie bereits erwähnt, basiert das Konzept des Prostatakarzinom-Screenings auf zwei Hypothesen:

- Das Prostatakarzinom kann in einem früheren Stadium entdeckt und dadurch mit einer günstigeren Prognose behandelt werden.
- Der Krankheitsprozeß weist ein prä-symptomatisches Stadium auf, dessen Entdeckung Heilung oder zumindest eine weniger invasive Therapie erlaubt.

Klinisch-epidemiologische Qualitätskriterien für Screening-Untersuchungen sind u.a. Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert. Deren Berechnung ist nur sinnvoll möglich, wenn der jeweilige Test mit einem etablierten und qualitativ gesicherten Referenzwert (gold standard) verglichen werden kann. Dazu ist es zwingend notwendig, die Häufigkeit oder Auftretenswahrscheinlichkeit der betreffenden Krankheit in

der zu untersuchenden Gruppe zu kennen. Das würde beim Screening je nach Strategie die gesamte Zielbevölkerungsgruppe sein. An dieser Stelle soll auf die klinischen Charakteristika nicht detailliert eingegangen werden. Aber zum weiteren Verständnis wird die Bedeutung dieser Charakteristika kurz erwähnt.

Die Sensitivität stellt ein Maß dar, welches aussagt, mit welcher Genauigkeit ein Test eine Krankheit bei einem Patienten diagnostiziert. Eine geringe Sensitivität würde bedeuten, daß nur wenige Patienten mit einem Prostatakarzinom z.B. durch einen PSA-Test auch als solche entdeckt würden. Andererseits stellt die Spezifität ein Maß dar, welches Aussagen darüber macht, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Krankheit bei dem Untersuchten nicht vorliegt.

Anders als bei normalen diagnostischen Verfahren sind die Ansprüche an Screening-Tests besonders davon geprägt, neben einer hohen Sensitivität auch eine möglichst hohe Spezifität zu haben. Denn anders als in der klinischen Situation werden beim Screening überwiegend Personen untersucht, deren Wahrscheinlichkeit, die betreffende Krankheit zu haben, gering ist. Durch eine geringe Spezifität, also vielen falsch-positiven Fällen, würde so eine große Gruppe vermeintlich Kranker identifiziert, die einer in der Regel belastenden (und teuren) Diagnostik unnötigerweise zugeführt würden. Gleichzeitig würde somit die Aussagekraft eines positiven Testergebnisses deutlich eingeschränkt, der positive Vorhersagewert wäre also gering (Womeodu 1996, Welch 1997, MacLean 1996, Earle 1996, Meyer 1995, Braveman 1994, Morrison 1992).

Die Tabelle 23 zeigt das Dilemma, daß sich derzeit in fast allen westlichen Ländern findet. Durch die Einführung des PSA-Tests wurde eine Erwartungshaltung bei Ärzten und vor allem bei Männern geweckt, die zu einem massiven Anstieg der Untersuchungsfrequenz geführt hat. Entsprechend der Interessenslage wurde das Screening durch PSA-Test von Ärzteorganisationen und Interessengruppen der Patienten vehement unterstützt, während wissenschaftliche Institute und Organisationen eher skeptisch bis ablehnend Stellung nehmen (Thompson 1992).

Tabelle 23: PSA-Screening-Empfehlungen von Fachgesellschaften und anderen Institutionen, nach Mandelson, 1995

Recommend	Decline to recommend
American Cancer Society	National Cancer Institute
American Urologic Society ^a	U.S. Preventive Services Task Force
American College of Radiology ^b	Canadian Task Force on the Periodic Health Examination
Canadian Urological Association	British Columbia Office of Technology Assessment

a Executive Committee Report. January 1992

b Resolution #36, approved October 1991

Die überwiegende Zahl der unterstützenden Stellungnahmen fordert eine jährliche Untersuchung durch DRU und PSA bei allen Männern über 50 Jahre und ab 40 Jahren bei Hochrisikogruppen. Eine obere Altersgrenze oder eine zusätzliche Forderung wie z.B. eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren wird erst in den neueren Stellungnahmen vereinzelt erwähnt.

Was aber ist die Evidenz für ein Screening?

Die Mehrzahl der vorliegenden Studien sind Beobachtungsstudien mit ihren bekannten Problemen. Viele der vorliegenden Stellungnahmen zum Thema „Screening auf Prostatakarzinom“ sehen die diagnostische und therapeutische Evidenzlücke einerseits und stellen dem die individuelle und gesellschaftliche Belastung durch dieses Karzinom gegenüber. In den publizierten Kommentaren kann man den Diskussionsverlauf über die Zeit gut nachvollziehen. In der ersten Zeit nach Einführung des PSA-Test waren fast alle Kommentare positiv (Voss 1994, Faul 1993, Littrup 1993, Weißbach 1992, Bentvelsen 1993, Ohori 1994b, Denis 1992, Crawford 1993, Gerber 1993, Catalona 1993b, Chodak 1993a, Gerber 1991, Pollack 1993, Hinman 1991, Kramer 1993, Chodak 1993b, Chodak 1993c, Scardino 1992, Graham 1994, Schroder 1993b).

Vor dem Hintergrund der weiter bestehenden Evidenzlücken, lassen sich mit zunehmender Dauer der Diskussion kritische Untertöne vernehmen, die allerdings häufig in zwei Forderungen gipfeln:

- weiter Screening, vornehmlich durch einen PSA-Test und
- Forderung nach RCTs für Screening und Behandlung (Albertsen 1996, Rosen 1995, Frydenberg 1997, Collins 1997b, Woolf 1995, Brauer 1995, Schroder 1993a, Kirkels 1997, Schulze 1995, Sox 1994, Waterbor 1995, Prabhakaran 1996, Jacobson 1996, Norcross 1995, Freid 1997, Bouffioux 1997, Cher 1995, Woolf 1997, Stewart-Brown 1997, Theiß 1996, Prorok 1996, Chabner 1997, Lange 1997, Kramer 1997, Kaye 1995, Budenholzer 1995, Bangma 1995c).

Das Problem der „drei“ Prostatakarzinom-Formen

- latentes Karzinom mit geringem Mortalitätsrisiko
- progressiv wachsendes Karzinom mit mäßigem Mortalitätsrisiko
- schnell wachsenden Karzinom mit hohem Mortalitätsrisiko

wird allerdings nur in wenigen Kommentaren adäquat berücksichtigt.

Aus klinischer Sicht ist ein gut differenziertes Prostatakarzinom $<0,5$ ml kein „Zielkarzinom“ für das Screening. Betrachtet man allerdings die Prävalenz dieser Karzinome, bilden sie die häufigste Tumorgruppe, wobei man allerdings eben vor einer Behandlung das „wahre“ Tumorstadium nicht kennt.

Des Weiteren ist die Präzisierung von Sensitivität und Spezifität des PSA schwierig, da bisher keine Studien vorhanden sind, in denen Männer mit negativen Tests trotzdem systematisch biopsiert worden sind. Aus diesem Grund ist die Prävalenz der falsch-negativen und richtig-negativen Fälle nicht bekannt. Oft findet sich die Annahme, daß bei einem Screening mit mehreren Methoden alle klinisch signifikanten Prostatakarzinome entdeckt werden. Hier findet sich die Situation der Überschätzung der Sensitivität und Spezifität, da unzweifelhaft nicht alle Karzinome entdeckt werden. Findet eine Evaluation eines Tests z.B. bei Patienten mit einem bereits dokumentierten Prostatakarzinom statt, ist eine Überschätzung der Sensitivität die Folge, da auch Karzinome in einem fortgeschrittenen Stadium subsumiert werden. Der prädiktive Wert jeglicher Untersuchung hängt von der Aggressivität der Nachfolgeuntersuchungen ab. So wurden in einigen neueren Studien mehr Prostatakarzinome gefunden, in denen bei bestehendem Anfangsverdacht systematisch Biopsien oder sogar mehrere systematische Biopsien durchgeführt wurden. Eine solche „liberale“ Biopsiestrategie führt dazu, daß ein Test trotz seiner schlechten Diskriminationsfähigkeit, aber häufigem positivem Ausfall als guter Test erscheint, wenn nur der prädiktive Werte betrachtet wird (vgl. Barry 1995, Jacobson 1996, Hostetler 1996, Parkes 1995, Walther 1995, DeAntoni 1995, Mandelson 1995).

Randomisierte kontrollierte Studien sind derzeit begonnen. Vor allem die europäische Studie in sieben Ländern (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC) mit mehr als 10.000 Männern und die amerikanische PLCO-Untersuchung mit mehr als 74.000 Männern werden in nächster Zukunft weitere Ergebnisse bringen (Schröder 1997, Feigl 1995, Gohagan 1995, Gohagan 1994, Schröder 1995, Auvinen 1996, Bosch 1995). Aber bereits durch den Start der beiden genannten RCT wird gegenwärtig das Prostatakarzinom-Screening wieder populär gemacht, bevor die ersten langfristigen Ergebnisse verfügbar sind (Bangma 1997c, Andriole 1993, Reissigl 1997b, Arcangeli 1997). Allerdings ist fraglich, ob durch den langen Verlauf von mehr als 10 Jahren das Studienprotokoll unter den derzeitigen Bedingungen die gewünschte Evidenz bringen wird. Denn einerseits wird die Wahl der Behandlungsmethode nach Screening nicht mehr randomisiert vorgenommen werden und andererseits ist es fraglich, wieviele Männer in der Kontrollgruppe einen Verzicht auf ein Screening langfristig akzeptieren werden. Schon der Vergleich der Definitionen eines „idealen Tumormarkers“ (Hayes 1996, Montie 1997) mit dem ge-

genwärtigen Stand der PSA-Diskussion (Duffy 1996, Recker 1996a, Stenman 1997, Recker 1996b, Weining 1997, Kardamakis 1996) zeigt die erheblichen Evidenzlücken.

Die Methoden und Ergebnisse der bis 1996 durchgeführten wesentlichen Studien sind in den Tabellen 24-27 abgebildet.

Tabelle 24: Screening-Studien und Entdeckungsrate bei unterschiedlichen Methoden, nach Selley, 1997

Study	Country	Number screened	Age range screened	Method of Screening	% biopsied	% with prostate cancer
Schröder,1995	Belgium	1228	55-70	DRE, TRUS		3.3
Schröder,1995	Belgium	2163	55-70	DRE, PSA		2.8
Mettlin,1991	USA	2425	55 >	PSA, DRE		2.4
Chadwick, 1991	UK	472	55-69	PSA, DRE	6.1	1.7
Kirby,1994	UK	568	55-70	PSA, DRE		2.0
Chodak,1989	USA	811	45 >	DRE		1.4
Catalona,1991	USA	1653	49 >	PSA	6.7	2.2
Catalona,1993	USA	10,251	50 >	PSA, DRE, TRUS		3.0 initial 2.0 serial
Abramson, 1994	USA	564	40 >	DRE, PSA		3.0
Chodak,1989	USA	2131	45-80	DRE	6.7	1.7
Dillman,1994	USA	579	39-84	DRE, PSA		3.5
Moon,1991	USA	414	40-59	DRE, PSA		1.2
Imai,1988	Japan	5770	60 >	DRE		1.0
Waalder,1988	Norway	480	45-67	DRE	3.3	0.2
Varenhorst, 1992	Sweden	1494	50-69	DRE		1.1
Perrin,1991	France	863 370 GP		PSA DRE		0.3 1.6
Pode,1995	Israel	1000	50-75	PSA, DRE		3.1
Gustafsson, 1992	Sweden	1782	55-70	PSA, DRE, TRUS	21	3.6
Imai,1995	Japan	3526	> 40	PSA, DRE, TRUS	9	1.4
Smith,1994	USA	24,346	> 49	PSA		4.8
Deliviototis, 1995	Greece	1400	> 50	PSA	3.4	1.6
Labrie,1992	Canada	1002	45-80	PSA, DRE, TRUS		5.6
Bangma,1995	Netherlands	812	55-77	PSA, DRE, TRUS	9.1	2.0
Brawer,1993	USA	701	> 50	PSA	11.6	1.9
Mettlin,1993	USA	2999	55-70	PSA, DRE, TRUS		5.2
Pedersen, 1990	Sweden	1163	50-69	DRE	4	1.1
Catalona, 1994	USA	6630	> 49	PSA, DRE	17.6	3.9
Lee , 1988	USA	784	60-86	PSA, DRE	9.8	2.8

Tabelle 25: Daten von sechs Studien als Basis für eine Übersicht diagnostischer Methoden für das Prostatakarzinom-Screening, nach SBU, 1996

Study	No, N	Age Yrs.	Sample	Com- pliance %	Detection Rate %	Biopsy rate %	Proportion localized %	Distant metastasis %	Biopsy criteria %
Gustafson, 1992	1782	55-70	Random	74	3,6	20,8	61,5	3	DRE+ TRUS+ PSA > 10
Mettlin, 1993 1st round	1972	55-70	Mass media	-	3,1	16,5	91,8	1,6	DRE+ TRUS+ PSA > 10
2nd round	1899	55-70	Mass media	-	1,4	11,4	95,8	4,2	DRE+ TRUS+ PSA > 10
Drago, 1992	1940	55-70	Mass media	-	4,1	21,4	81	-	DRE+ TRUS+
Catalona, 1991	1653	50-89	Mass media	-	2,2	6,8	97,3	-	PSA >4/DR PSA >4/TR PSA >10
Brawer, 1992	1249	50-79	Mass media	56,2	2,6	8,4	93,8	0	PSA >4 sextant biopsy
Catalona, 1994	6630	50-96	Mass media	65	4,0	17,6	98,9	-	DRE + PSA >4 Quadrant
Total first time	15226			65	3,3	15,7	90,7	2,9	

Dabei finden sich je nach Rekrutierung der Studienteilnehmer, Studiendesign (z.B. Biopsiekriterium, PSA-Wert) und verwendeten Untersuchungsmethoden Entdeckungsraten zwischen 0,2%-5,6%, wobei in den größeren Studien die Zahlen bei eher 3-4% liegen. Alle Studien sind aber nicht repräsentativ, unterliegen also dem sog. Freiwilligen-Bias.

Tabelle 26: Zusammenfassung von Prostatakarzinom-Screening-Studien, nach Parkes, 1995

Studies of symptomatic men with a histological diagnosis			
Screening test assessed	Study	Age	Detection rate (%)
DRE only	Guinan et al, 1980	50-90	69 (48/69)
	Allen and Embry, 1991	45-90	60 (45/75)
	Vallancien et al, 1989	46-89	82 (32/39)
	Hammerer et al, 1992++	54-76	88 (15/17)
	Hudson et al, 1954+	38-83	23 (9/39)
	Catalona et al, 1991	>50	86 (62/72)
	Lee et al, 1989a	36-89	68 (71/104)
	Combined total		68 (282/415)
TRUS only	Rifkin et al, 1990	40-76	66 (84/127)
	Carter et al, 1989 (i)	Na	92 (54/59)
	(ii)	Na	52 (13/25)
	Allen and Embry, 1991	45-90	87 (65/75)
	Vallancien et al, 1989	46-89	69 (27/39)
	Hammerer et al, 1992++	54-76	76 (13/17)
	Catalona et al, 1991	>50	92 (66/72)
	Combined total		78 (322/414)
PSA only Cut off >4ng/l	Catalona et al, 1991	>50	79 (48/61)
PSA only Cut off >10g/l	Catalona et al, 1991	>50	48 (29/61)
DRE and TRUS	Vallancien et al, 1989	46-89	64 (25/39)
	Hammerer et al, 1992++	54-76	71 (12/17)
	Catalona et al, 1991	>50	38 (14/37)
	Combined total		55 (51/93)

Tabelle 26 (Forts.): Zusammenfassung von Prostatakarzinom-Screening-Studien, nach Parkes, 1995

Studies of asymptomatic men with a histological diagnosis in some cases				
Screening test assessed	Study	Age	Approximate False Positive (%)	OAPR1
DRE only	Thompson et al, 1984	40-70	2 (48/1988)	1:3
	Chodak et al, 1989	45-80	5 (108/2094)	1:3
	Vihko et al, 1985	54-76	3 (21/762)	1:4
	Pederson et al, 1990	50-69	3 (32/1150)	1:3
	Waalder et al, 1988	45-67	5 (25/479)	1:25
	Lee et al, 1988	60-86	3 (19/762)	1:2
	Palken et al, 1991	50-86	10 (28/292)	1:2
	Nesbitt et al; 1989	55-70	Na	Na
	Chadwick et al, 1991	55-69	3 (12/400)	1:12
	Mettlin et al, 1991	55-70	5 (129/2368)	1:4
	Perrin et al, 1991	50-60	19 (163/860)	:54
	Muschenheim et al, 1991	na	12 (287/2368)	1:7
	Combined total		5 (643/11 700)	1:4
TRUS only	Lee et al, 1988	60-86	6 (44/762)	1:2
	Palken et al, 1991	50-86	13 (38/292)	1:3
	Nesbitt et al, 1989	55-70	12 (26/221)	1:1
	Mettlin et al, 1991	55-70	12 /287/2368)	1:7
		Combined total		11 (395/3643)
PSA only cut off >4 ng/l	Catalona et al, 1991	>50	6 (100/1609)	1:3
	Chadwick et al, 1991	55-69	13 (56/430)	1:8
	Labrie et al, 1992	45-80	9 (83/945)	1:2
	Brawer et al, 1992	>50	12 (147/1209)	1:4
	Moon and Clejan, 1991	40-59	2 (9/409)	1:2
	Carter et al, 1992	56-87	25 (9/36)	2:1
	Perrin et al, 1991	50-60	4 (35/860)	1:2
	Muschenheim et al, 1991	na	8 (44/545)	1:3
	Combined total		8 (483/6043)	1:3
PSA only cut off >10ng/l	Catalona et al, 1991	>50	1 (12/1609)	2:1
	Labrie et al, 1992	45-80	2 (17/945)	1:1
	Brawer et al, 1992	>50	2 (22/1210)	1:2
	Carter et al, 1992	56-87	0	
		Combined total		1 (51/3764)
DRE and TRUS	Lee et al, 1988	60-86	1 (8/762)	1:1
	Palken et al, 1991	50-86	2 (7/292)	1:1
	Mettlin et al, 1991	55-70	3 (63/2368)	1:3
		Combined total		2 (78/3422)

na = not available; + = some symptom free men were included;

++ = symptom free men urologically, but with diagnosed lung cancer

1 odds of being affected given positive result

Tabelle 27: Positiver Vorhersagewert verschiedener Untersuchungsverfahren und deren Kombination: Ergebniszusammenfassung nach Altersverteilung und Biopsie-Kriterien, nach SBU, 1996

	Thompson, 1984 n = 1782		Mettlin, 1993 n = 1972		Drago, 1992 n = 1940		Catalona, 1991 n = 1653		Brawer, 1992 n = 1249		Catalona, 1994 n = 6630		Pooled n = 3754-15226	
	DR %	PPV %	DR %	PPV %	DR %	PPV %	DR %	PPV %	DR %	PPV %	DR %	PPV %	DR %	PPV %
DRE+	2,4	21,5	1,9	32,5	1,9	25,2	-	-	-	-	2,2	21,4	2,1	23,0
TRUS+	3,3	23,8	2,7	21,7	3,6	19,9	-	-	-	-	-	-	3,2	21,5
PSA+	2,9	37,7	-	-	3,0	43,1	1,1	29,5	2,6	30,5	3,3	31,5	2,8	33,5
TRUS+ /DRE+	2,1	37,6	-	-	1,5	32,6	-	-	-	-	1,4	27,5	1,6	30,3
PSA+ /DRE+	2,0	49,3	-	-	1,3	47,3	0,7	31	-	-	1,5	48,5	1,4	46,7
PSA+ /TRUS+	2,6	52,3	-	-	2,2	4,2	0,4	28	-	-	1,8	39,3	1,7	39,8
DRE+ /TRUS- /PSA-	0,1	1,3	0,1	4,5	-	-	-	-	-	-	0,2	6,9	0,2	5,5
TRUS+ /DRE- /PSA-	0,3	5,6	0,5	7,6	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	6,6
PSA+ /DRE- /TRUS-	0,2	9,1	-	-	0,2	33,3	0,3	20	-	-	0,9	20,7	0,6	19,8
DRE+ /TRUS+ /PSA-	0,3	12,2	0,5	18	-	-	-	-	-	-	0,5	13,8	0,5	14,2
PSA+ /TRUS+ /DRE-	0,8	38,9	0,7	32,6	1,1	32,3	-	-	0,4	13,1	0,9	29,8	0,8	29,8
PSA+ /DRE+ /TRUS-	0,2	15,8	0,3	54,5	0,3	25	-	-	-	-	0,4	41,3	0,3	35,4
PSA+ /DRE+ /TRUS+	1,8	61,5	1,0	74,1	1,1	60	0,8	56	0,6	53,8	1,0	54,7	1,0	59,0

Diese Übersicht des gegenwärtigen Diskussionsstandes zum Prostatakarzinom-Screening zeigt, daß die Forderung nach mehr Evidenz vor einer routinemäßigen Einführung berechtigt ist (Adami 1994, Collins 1997, Mc Naughton-Collins 1996, Dearnaley 1997, Chodak 1994d). Dabei sollte allerdings die Patientenperspektive nicht aus dem Blickwinkel geraten (Lee 1993).

Auch die noch nicht in Tabellen enthaltenen Studien der letzten beiden Jahre zeigen ähnliche Ergebnisse (Carter HB 1997a, Humphrey 1996, De Biasi 1996a, De Biasi 1996b, Mettlin 1997c, Crawford 1997a, Bangma 1997b, Reissigl 1997c, Cowen 1996, Smith 1996, Schmid 1996c, Mettlin 1996, Austin 1997).

Das gleiche gilt für die in den Tabellen nicht aufgeführten älteren Studien (Chu 1994, Parkes 1995, Dorr 1993, Bangma 1995d, Reissigl 1995, Muschenheim 1991, Mostofi 1995, Schwartz 1995, Egawa 1995, Labrie 1993, Brewster 1994, Tibblin 1995, Gustafsson 1995b, Kantrowitz 1995, Brendler 1995, Brawer 1992b, Allhoff 1993, Kane 1992, Tsukamoto 1995, Benoit 1995, Slawin 1995, Littrup 1992, Feneley 1995, Littrup 1994, Stone 1994).

C.3 Forschungsfragen

Ziel dieses Berichts soll eine umfassende Bewertung des PSA-Tests als Screening-Untersuchung für das Prostatakarzinom im Sinne von HTA sein. Als Grundlage ist hierzu die Feststellung der Wirksamkeit und Sicherheit der Untersuchung unter kontrollierten Bedingungen erforderlich. Aufbauend auf diese Daten können Fragestellungen nach der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und Kostenwirksamkeitsbedingungen entwickelt werden. Erst an die Beantwortung dieser Fragen knüpft sich die Evaluation von Bedarf, Nachfrage und Angebot, Akzeptanz und Compliance sowie von rechtlichen und sozialen Folgen an.

Für die Bewertung der Diagnostik „Prostata-spezifisches Antigen“ als Screening-Untersuchung für ein Prostatakarzinom liegen methodisch klare Qualitätskriterien zur Beurteilung vor. Des weiteren zeigen die epidemiologischen Daten, daß das Prostatakarzinom aus verschiedenen Gründen zu einem zunehmenden Gesundheitsproblem in Deutschland führen wird. Da sowohl Technologie (PSA), Intervention (Früherkennung) als auch Therapie bereits zur verbreiteten Praxis gehören, ergeben sich eine Reihe von Fragen, die dieser Bericht beantworten soll:

- Ist die PSA-Bestimmung eine valide und reliable Diagnostik?
- Welche Bedeutung hat der PSA-Test im Vergleich zu anderen diagnostischen Untersuchungen auf ein Prostatakarzinom?

- Läßt sich durch ein PSA-Screening die weitere Behandlung optimieren?
- Kann durch ein PSA-Screening die Morbidität und Mortalität des Prostatakarzinoms wesentlich beeinflußt werden?
- Wird ein PSA-Screening von den Männer akzeptiert?
- Wird das PSA-Screening von den Ärzten akzeptiert?
- Welche Personengruppen sollen einem PSA-Screening zugeführt werden?
- Von wem sollte das PSA-Screening durchgeführt werden (ambulanter Bereich, Urologen versus Primärärzte)?
- Welche Screeningform ist zu bevorzugen (Case finding, Massenscreening, Screening von Hochrisikogruppen)?
- Wie sollte ein PSA-Screening mit der evtl. notwendigen weiteren Behandlung koordiniert werden?
- Welche psychosozialen Probleme könnten auftauchen?
- Ist der derzeitige wissenschaftliche Kenntnisstand (Evidenz) ausreichend, um die oben genannten Fragen valide zu beantworten?
- Lassen sich die Erfahrungen aus anderen Ländern auf Deutschland übertragen?
- Kann ein weiterer Forschungsbedarf identifiziert werden sowohl hinsichtlich der effectiveness als auch der efficacy?

C.4 Methodik

C.4.1 Zielpopulation/Ergebnisparameter

Zielsetzung dieses Berichtes war die Überprüfung der Übertragbarkeit von international erarbeiteten Evaluationen des PSA-Screenings auf die in Deutschland gegebenen Verhältnisse. Hierzu sind einerseits die Publikationen der im Forschungsbericht der Arbeitsgruppe HTA analysierten Forschungsinstitutionen herangezogen worden. In Ergänzung dazu wurden weitere HTA-Institutionen kontaktiert (Kanada). In Ergänzung dazu wurden Übersichtsartikel, systematische Reviews, Leitlinien und Konsensuspapiere begutachtet. Des weiteren wurden wesentliche Primärartikel durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert und, soweit für das Thema von Bedeutung, in den Bericht eingeschlossen.

C.4.2 Datenquellen und Recherche

1. Durchsicht der Publikations- und Projektlisten aller der Projektgruppe HTA bekannten Institutionen, die sich im weitesten mit HTA beschäftigen.
2. Systematische Literaturrecherchen in Datenbanken MEDLINE (ab 1990-1997) CURRENT CONTENTS (1990-3/98), COCHRANE CD (1/98, komplett). Die Suchstrategie war sehr breit angelegt und wurde sowohl vom Thesaurus als auch von den Suchbegriffen auf alle englisch- und deutschsprachigen Artikel zum Thema Prostatakarzinom und PSA fokussiert. In Ergänzung dazu wurde noch unter den Suchbegriffen screening, diagnosis, sensitivity/specificity, predictive value und evaluation studies gesucht.

Die Literaturrecherche wurde auf den Zeitraum ab 1990 eingeschränkt, da das PSA erst Ende der 80er Jahre verfügbar war und wesentliche Studien zu diesem Thema daher zu einem früheren Zeitpunkt nicht durchgeführt werden konnten.

3. Benutzung der ca. 3.500 Artikel umfassenden Literaturdatenbank von Dr. Semjonow, Universität Münster, der in Deutschland als ausgewiesener Experte für das PSA gilt.
4. Auswertung der Publikationslisten der HTA-Reporte, Fachbücher, Übersichtsartikel und wesentlichen Primärpublikationen.
5. Kontrolle der Literaturliste durch zwei einschlägig ausgewiesene deutschsprachige Urologen.
6. Handsuche in den vier wesentlichen Fachzeitschriften (Journal of Urology, Urology, Prostate, European Urology).

C.4.3 Bewertung der Informationen

Um eine möglichst vollständige und der Bedeutung des Themas angemessene Auswahl der analysierten Berichte zu treffen, wurden alle gefundenen Publikationen begutachtet. Nur Veröffentlichungen, die z.B. berufspolitische Mitteilungen etc. enthielten, wurden von der Begutachtung ausgeschlossen. Im Vordergrund stand nicht die Frage, ob das PSA-Screening als solches Hauptgegenstand der Publikation war, sondern ob dem Thema innerhalb der Publikation explizit Bedeutung geschenkt wurde. Die so gewonnene Publikationsliste wurde anhand der von der Gruppe HTA erstellten Checklisten 1 A, 1 B, 2 A und 2 B einer Begutachtung unterzogen.

C.5 Ergebnisse

C.5.1 Beschreibung der berücksichtigten Publikationen und qualitative Informationssynthese

Insgesamt wurden

- 7 HTA-Reporte
- 3 systematische Reviews
- 2 Leitlinien

zum Thema gefunden.

Im folgenden werden, getrennt nach Publikationstyp, die Veröffentlichungen, die die Einschlusskriterien erfüllten, nach folgenden Gesichtspunkten dokumentiert:

- a. Dokumenttyp und Bezugsrahmen
- b. Konkrete Fragestellung
- c. Methodik
- d. Ergebnisse und Schlußfolgerung
- e. Abschließende Beurteilung.

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 1996

Mass screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 1996; 9 (Suppl.9): 1-73

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der SBU-Publikation handelt es sich um einen klassischen HTA-Bericht, der sich explizit der Fragestellung annimmt, ob ein Massenscreening (generelles Screening) unabhängig von der Methode mehr positive als negative Effekte hat. Aufgrund der dokumentierten Zunahme der Zahl von PSA-Tests in Schweden wurde an die Projektgruppe der Auftrag vergeben, die wissenschaftliche Evidenz für mögliche Empfehlungen zum Screening für die Frühdiagnose des Prostatakarzinoms zu untersuchen.

b) Konkrete Fragestellung

Aufgrund der Häufigkeit des Karzinoms und der dadurch bedingten Krankheitslast für Schweden wurde an das Expertengremium die Frage gestellt, ob und mit welcher Methode Früherkennungsuntersuchungen zur Entdeckung des Prostatakarzinoms zu

empfehlen wären. Ausgehend von den 1968 von Wilson und Jungner im Auftrag der WHO definierten Prinzipien für Früherkennungsuntersuchungen wurde der Bericht in vier große Themenkomplexe strukturiert:

- Bedeutung des Problems
- diagnostische Methoden
- Therapiemöglichkeiten
- Kosten

Wesentliche Fragestellung war also, welche diagnostischen, therapeutischen und ökonomischen Konsequenzen aus einer Früherkennungsuntersuchung für Schweden folgen würden.

c) Methodik

Insgesamt wird dieser Punkt im vorliegenden Bericht nur cursorisch erwähnt. Dabei wurden folgende Arbeitsschritte durchlaufen:

1. Diskussion der allgemeinen Kriterien, die von einer Screening-Untersuchung erfüllt werden müssen, um sie für eine bestimmte Krankheit empfehlen zu können.
2. Auswertung der wissenschaftlichen Literatur zum Prostatakarzinom unter dem Gesichtspunkt der Bedeutung für das Prostatakarzinom-Screening

Aufgabe war es nicht, alle denkbaren Probleme zu behandeln, die für die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom wesentlich sind. Im Vordergrund standen mehr diejenigen Aspekte von Diagnose, Prognose und Therapie, die direkt relevant für das Screening sind. Als Anstoß für den vorliegenden Bericht wird die komplexe Thematik angeführt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Der Bericht ist in folgende Abschnitte gegliedert:

- 1.Übersicht
- 2.Screening als Technologie
- 3.Prävalenz und natürlicher Verlauf
- 4.diagnostische Methoden
- 5.Behandlung
- 6.Kosteneffektivität und Modelle für eine ökonomische Analyse
- 7.Ethische Aspekte

Appendix 1. Fragebogen zur Zahl der durchgeführten PSA-Tests in 1993

Appendix 2. Studien zur PSA-Diagnostik im ambulanten Bereich.

Zum Thema PSA-Screening wurden 8 Studien ausgewertet. Die 8 Studien wurden hinsichtlich vier Kriterien detailliert beurteilt:

- Rekrutierungsmethode der Untersuchten
- Altersgruppen
- Biopsie-Kriterien
- Studiengröße

Die Entdeckungsrate (2,6-4%) wird als niedrig angegeben, was vor allem auf die niedrige Akzeptanz der Biopsiequoten (56,2-65%) zurückgeführt wird. Als beste Einzelmethode wird der TRUS mit einer Entdeckungsrate von 3,2%, gefolgt von PSA mit 2,8% und der DRU mit 2,1%, gewertet. Dabei weist der PSA-Test mit einem positivem Vorhersagewert von 33,5%, gefolgt von DRU mit 23% und TRUS mit 21,5%, den besten klinimetrischen Wert auf. Der höchste Wert liegt bei 59%, wenn alle drei diagnostischen Methoden positiv sind. Insgesamt wird die Meinung geäußert, daß durch ein Screening Prostatakarzinome früher entdeckt werden als durch die klinische Diagnose. Das Problem einer Überdiagnose durch ein Massenscreening wird in dem Bericht als gering angesehen, da anhand der vorliegenden Angaben das Tumorstadium eher unterschätzt wird und insofern vor allem T_{1c} -Tumore mit günstiger Behandlungsprognose gefunden würden. Es wird empfohlen, zu diesem Thema randomisierte Studien durchzuführen. Hinsichtlich der Zeitintervalle zwischen zwei Untersuchungen, die prinzipiell befürwortet werden, werden keine Angaben gemacht. Im Analogieschluß zur Mammographie wird das Prostatakarzinom-Screening empfohlen, wobei als wesentliches Argument der positive Vorhersagewert für die gleichzeitige Durchführung von TRUS, DRU und PSA angeführt wird. Zwar werden Evidenzlücken eingeräumt, doch diese werden als nicht so groß bezeichnet, daß sie als prinzipielles Gegenargument gegen ein Screening angeführt werden.

Die Projektgruppe definiert drei Strategien für die Empfehlungen zum Screening auf ein Prostatakarzinom:

1. Empfehlung zum Angebot einer allgemeinen Früherkennungsmaßnahme. Diese Empfehlung beinhaltet nicht notwendigerweise ein organisiertes Früherkennungsprogramm.
2. Empfehlung zur Durchführung einer randomisierten Studie.
3. Empfehlung zur Intensivierung der Voraussetzungen, um eine randomisierte Studie

die durchführen zu können, z.B. Entwicklung von diagnostischen Methoden, verbesserte individuelle prognostische Möglichkeiten, etc.

In der Zusammenfassung bekommt die Ergebnisdarstellung eine etwas andere Zielrichtung, dort wird zu vier Themen konkret Stellung genommen:

- a) Massenscreening
- b) Opportunistisches Screening
- c) Kontrollierte Studien zum Screening
- d) weiterer Forschungsbedarf

Zum ersten Punkt wird zusammenfassend festgestellt, daß es zur Zeit keine zwingenden Gründe gibt, ein Massenscreening für das Prostatakarzinom zu empfehlen. Hierfür werden vor allem zwei Gründe angeführt

- a) keine ausreichende Datenbasis für die Abschätzung des Nutzens einer Therapie des Prostatakarzinoms
- b) keine ausreichende Trennschärfe zwischen prognostisch günstigen und ungünstigen Formen des Prostatakarzinoms.

Die gleiche Meinung wird zum zweiten Punkt (b) vertreten, wobei es dem individuellen Arzt-Patienten-Verhältnis überlassen sein sollte, über die Durchführung eines PSA-Tests zu entscheiden. Hinsichtlich der Durchführung kontrollierter Studien (c) werden drei Gründe genannt, die nach Meinung der Projektgruppe dagegen sprechen, große randomisierte Studien zum Effekt des Massenscreenings zu empfehlen

- c) schwere negative Effekte bei den Patienten mit einem positiven PSA-Test
- d) fraglicher Nutzen einer früheren Indikationsstellung zur Operation
- e) keine verlässlichen Maßnahmen zur Reduktion der Nebenwirkungen einer Operation oder Strahlentherapie.

Hinsichtlich des weiteren Forschungsbedarfs wird vor allem auf epidemiologische Studien zur Identifizierung von Risikofaktoren und Vergleichsstudien zwischen Operation, Strahlentherapie und kontrolliertem Zuwarten verwiesen. Insgesamt wird die Meinung vertreten, daß durch weitere Forschung effektive Screening-Maßnahmen möglich sind, und daß dazu randomisierte klinische Studien notwendig seien.

- e) Abschließende Beurteilung

Insgesamt versucht dieser Bericht sehr umfassend das Thema „allgemeine Früherkennungsuntersuchung“ des Prostatakarzinoms zu analysieren. Dabei fällt von methodischer Seite vor allem ins Auge, daß die Auswahl und Analyse der Literatur nicht

nachvollziehbar ist insofern, als Kriterien für den Ein- und Ausschluß bestimmter Studien und deren Interpretation an keiner Stelle explizit aufgeführt werden. Inhaltlich fällt der Kontrast zwischen der allgemeinen Empfehlung und der im Kapitel „Diagnostik“ geäußerten Meinung auf. Im Einzelkapitel werden zwar Forschungslücken definiert, man kommt aber trotzdem zum Schluß, daß sogar alle drei derzeit verfügbaren diagnostischen Methoden eingesetzt werden sollten. Demgegenüber wird in der allgemeinen Schlußfolgerung die Empfehlung ausgesprochen, weder ein Screening zum jetzigen Zeitpunkt durchzuführen noch randomisierte Studien zu diesem Thema zu empfehlen, was eher der Datenlage unter Berücksichtigung der Studien zur Therapieeffektivität entspricht.

US Congress. Office of Technology Assessment (OTA), 1995

**Costs and Effectiveness of Prostate Cancer Screening in Elderly Men,
Washington, DC U.S. Government Printing Office, May 1995**

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei diesem Dokument handelt es sich um einen Hintergrundbericht für die Administration der „gesetzlichen“ Krankenversicherung der Rentner (Medicare). Anstoß für den Bericht ist das konkrete Problem, ob ein PSA-Screening von Medicare bezahlt werden soll. Es werden zwei Gründe für die Erstellung eines eigenen Berichts genannt: zum einen die Tatsache, daß in den USA eine Reihe von widersprechenden Leitlinien vorliegen und zum zweiten, daß die Kostenfrage in den vorliegenden Arbeiten nicht adäquat berücksichtigt wird.

b) Konkrete Fragestellung

Wesentliche Blickrichtung des Berichtes ist die Frage, ob ein Screening für Medicare-versicherte Männer 65 Jahre und älter in den Leistungskatalog der Versicherung aufgenommen werden sollte. Dabei wird vor dem Hintergrund unterschiedlicher Empfehlungen und Sichtweisen vor allem die Kostenfrage in den Mittelpunkt gestellt.

c) Methodik

Der Bericht basiert auf einem Literaturbericht von Barry, 1995. Dieser ist relativ zeitgleich in der Zeitschrift „Urology“ publiziert worden und wird gesondert in diesem Bericht behandelt werden. Die Literaturrecherche und die Auswahlkriterien werden nicht explizit genannt. Allerdings wird in den vorhandenen Anhängen das methodische Vorgehen bei der Gewichtung der benutzten Daten geschildert. Im Gang befinden sich weiterhin Tabellen, die die Zusammenfassung der verwendeten Literatur dokumentieren. Dabei wird für die diagnostischen Tests folgende Information abge-

bildet:

- Autor
- Bias/ methodische Schwächen
- Studiendauer
- Patientenzahl
- Alter
- Verwendete Ausgangsparameter
- Zahl der Patienten mit diesem Ergebnisparameter
- Zahl der Patienten, die biopsiert worden sind
- allgemeine Entdeckungsrate
- Zahl der Patienten die klinisch entdeckt worden sind
- positiver Vorhersagewert
- Zahl der Patienten, bei denen ein chirurgisches Staging durchgeführt wurde
- Langzeitverlauf.

Für jede der so gelisteten Studien wurde eine Qualitätsbeurteilung nach folgenden sieben Kriterien vorgenommen:

1. Not population-based or community setting
2. Selection (including self) and/ or referral biases
3. Nonrandom study group accrual
4. Explicit inclusion / exclusion criteria not provided
5. Abnormal test criteria not described
6. Incomplete application of appropriate workup bias
7. Lack of proper blinding in test interpretation.

Die so gewonnenen Daten werden dann in ein Markov-Modell gebracht, um eine Modellierung des erwarteten Nutzens unterschiedlicher Screening-Strategien zu modellieren. Im wesentlichen wird sich auf die Untersuchung von DRU und PSA als primäre Screening-Tests konzentriert, da sowohl TRUS als auch die Biopsie niemals als primäre Maßnahmen akzeptiert würden. Aufgrund des fehlenden gold standards wird festgestellt, daß in der Regel nur der positive Vorhersagewert von Tests oder Testkombinationen ermittelt wird. Vor allem Patienten mit negativem Testergebnis werden nicht weiter hinsichtlich ihrer tatsächlichen Diagnose untersucht (biopsiert). Aus diesem Grunde wird von den Autoren für verschiedene Tests und Testintervalle ein

likelihood ratio (LR) berechnet. Es wurden aus allen Screening-Publikationen diejenigen herausgesucht, die einen Vorhersagewert mit Altersangaben enthalten. Dann wurde anhand der Prävalenz aus acht Autopsiestudien und den entsprechenden Untersuchungsergebnissen der LR berechnet.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Aufgrund der Zusammenstellung der vorhandenen Literatur und den Ergebnissen der Kosteneffektivitätsanalyse werden die Vor- und Nachteile des PSA-Screening sehr ambivalent gesehen. Einen wesentlichen Parameter stellt das Problem dar (Sensitivität), ob die Behandlung von lokal begrenzten Tumoren lebensverlängernd wirkt oder nicht. Bei einer positiven Beantwortung dieser Frage wird von den Autoren ein Screening befürwortet. Andererseits wird bei Verneinung dieser Frage und angesichts der Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie starker Zweifel formuliert über die Effektivität und Effizienz des Prostatakarzinom-Screenings. Es wird vorgeschlagen, letztendlich die Entscheidung der Arzt-Patient-Diskussion zu überlassen.

Zwar wird die Möglichkeit, PSA-Screening zu bezahlen als vertretbar hingestellt, doch sollte eine solche Entscheidung nur für eine befristete Zeit gelten, um die Ergebnisse kontrollierter Studien abzuwarten.

e) Abschließende Beurteilung

Dieser Bericht beruht im wesentlichen auf zwei Teilen. Einer ausführlich gut dokumentierten und qualitätberücksichtigenden Literaturübersicht sowie einer nachvollziehbaren Kosten/Nutzen-Analyse des Prostatakarzinom-Screenings. Die von den Autoren gezogenen Schlüsse sind transparent nachvollziehbar und evidenzbasiert. Hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen ein PSA-Screening wird auf den überzeugenden Nachweis durch gut kontrollierte Studien sowohl für das Screening als auch für die Therapie verwiesen.

Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J (NHS 1), 1997

The diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales. Br J Urol 1997; 79 (Suppl.3): 1-32 (HTA NHS R & D HTA Programme)

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Diese Publikation ist im Rahmen des NHS R&D Health Technology Assessment (HTA)-Programms entstanden. Auf diese Weise sollen qualitativ hochwertige Informationen über Kosteneffektivität und gesellschaftliche Bedeutung einer medizinischen Technologie aufgearbeitet werden, um so eine Datenbasis zu erstellen, die es

von seiten der Administration erlaubt, effizient diese Technologie einzusetzen. Dabei werden vor allem solche Technologien bearbeitet, die den größten Vorteil für Patienten versprechen. Die Benennung der Themen folgt einem formalen Auswahlprozeß. Da in England bisher das Prostatakarzinom eher konservativ (ohne Operation und Strahlentherapie) behandelt worden ist, wird befürchtet, daß aufgrund von Ergebnissen in Nordamerika und Europa eine starke Zunahme aktiver Interventionen droht. Dieses wird vor allem auf die Verbreitung des PSA-Tests zurückgeführt.

b) Konkrete Fragestellung

Vier Themenschwerpunkte werden explizit erwähnt:

- Information des staatlichen Gesundheitswesens über etablierte oder allgemein akzeptierte diagnostische und therapeutische Verfahren für Männer mit Prostatakarzinom
- Berechnung, soweit möglich, der Kosten und Abschätzung der Kosteneffektivität
- Identifikation von thematischen Schwerpunkten, bei denen noch keine eindeutige Forschungsmeinung zu verzeichnen ist
- Benennung von Problemfeldern, die einer weiteren Forschung zugeführt werden sollten

c) Methodik

Als Anspruch wird eine umfassende Beurteilung aller aus administrativer Sicht wichtigen Aspekte der Behandlung des Prostatakarzinoms reklamiert. Zu diesem Zweck sind Literatursuchen, Arbeitstreffen mit Spezialisten und „verschiedene Datenquellen“ benutzt worden. Zwar wird im Appendix eine Liste mit den beteiligten Personen und der Datenquellen genannt. Weitere Angaben sind in dem Bericht aber nicht enthalten.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Nach einer Übersicht über Epidemiologie, Ätiologie und natürlichen Verlauf wird sowohl auf die PSA-Messung als auch auf das Prostata-Screening eingegangen. Zum PSA-Test selber wird festgestellt, daß aufgrund des steigenden Bedarfs ein nicht unerheblicher Anteil von Ressourcen für diesen Test schon jetzt bereitgestellt wird. Es wird dringend empfohlen, diesen Test nur auf bestimmte Arztgruppen wie Urologen oder klinische Onkologen zu beschränken. Des weiteren soll ein nationales Informationssystem etabliert werden, um Qualität und Quantität sowie Indikation und Ergebnisse schnell verfügbar zu machen für administrative Entscheidungen. Durch Fortbildungsmaßnahmen soll ein rationalerer Umgang mit dem PSA-Test erreicht werden. Hinsichtlich des Screenings wird zusammenfassend festgehalten, daß derzeit keine

Evidenz vorhanden ist, um die Zahl der durch ein solches Programm verhinderten Prostatakarzinom-Toten abzuschätzen. Vor dem Hintergrund fehlender Daten über die optimale Behandlung des Prostatakarzinoms in einem Frühstadium wird festgestellt, daß derzeit keine Aussagen zur Kosteneffektivität eines Screenings gemacht werden können, zumal dieses mit unnötigen psychosozialen und ökonomischen Kosten verbunden ist. Von den derzeit laufenden Studien in den USA und Europa wird keine weiterführende Antwort für England erwartet. Aus diesem Grund wird eine eigene Studie für England empfohlen, d.h., daß PSA-Bestimmungen nur noch im Rahmen von Studien erfolgen sollten. Ein weiterer Forschungsbedarf wird bei dem Problem einer optimalen Interpretation des PSA-Wertes gesehen. Aufgrund dieser Argumente wird klar empfohlen, derzeit Screening nur im Zusammenhang von randomisierten kontrollierten Studien zu finanzieren. Eine solche Studie sollte auch weiterführend das Überweisungsverhalten sowie Lebensqualitätsaspekte und ökonomische Variablen beinhalten.

e) Abschließende Beurteilung

Obwohl die Auswahl der zur Begründung verwendeten Literatur nicht nachvollzogen werden kann, kommt diese Arbeitsgruppe zu dem Urteil, daß ein Prostatakarzinom-Screening derzeit unabhängig von den Umständen nicht zu empfehlen ist. Schwerpunkt der Betrachtungsweise liegt in diesem Bericht sicherlich auf den ökonomischen Konsequenzen einer „verfrühten“ Einführung des Prostatakarzinom-Screenings. Ein wesentlicher Aspekt dieses Berichtes ist, daß die Forderung aufgestellt wird, statt auf die Ergebnisse neuer Studien zu warten, eine eigene, auf die englische Situation zugeschnittene Studie in Angriff zu nehmen. Diese Meinung kann zum einen als gesundheitspolitische „Kompromißhaltung“ verstanden werden aufgrund des öffentlichen Drucks hinsichtlich eines PSA-Screenings. Als weiteres Argument werden die methodischen Schwächen der derzeit laufenden Screening-Studien angeführt. Hinzu kommt, daß dieser Bericht aus überwiegend gesundheitsökonomischer Sicht die bekannten Probleme, ökonomische Ergebnisse aus anderen Gesundheitssystemen zu transferieren, antizipiert.

Conseil d'évaluation des technologies de la sante du Quebec (CETS), 1995**Screening for cancer of the prostate: an evaluation of benefits, unwanted health effects and costs. Montreal 1995.**

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Im November 1993 hat das „Ministre of Health and Social Services of Quebec“ den „Conseil d'évaluation des technologies des la santé du Québec“ beauftragt, eine Evaluation der Vor- und Nachteile und Kosten des Screenings auf Prostatakarzinom bei asymptomatischen Männern durchzuführen. Dieser Auftrag geht zurück auf Anregung der „Association of Urologists“ und der „Federation of Medical Specialists“, also medizinischer Fachgesellschaften.

Hintergrund der Diskussion sind einerseits Meinungen, die derzeit keine genügende Evidenz für ein Screening sehen oder sogar mehr Nach- als Vorteile erwarten. Andererseits zeigt die derzeitige Praxis einen schnellen Anstieg der Zahl durchgeführter PSA-Tests sowie von Prostatabiopsien und Radikal-Prostatektomien.

Mehrere Gründe haben dazu geführt, die derzeitig vorherrschenden Meinungen nicht zu akzeptieren, sondern einen eigenen Bericht zu erstellen:

- Publikationen neuer Daten
- Empfehlungen wichtiger Fachgesellschaften wie der „American Urological Association“ und der „American Cancer Society“ für jährliche Messungen des PSA bei Männern über fünfzig
- Genehmigung der amerikanischen FDA zum Gebrauch des PSA für Screening-Zwecke

Zielrichtung der Untersuchung ist sicherlich eine Kosteneffektivitätsschätzung aus Sicht der Kostenträger.

b) Konkrete Fragestellung

Folgende zwei Fragen sollen in dem Bericht beantwortet werden:

1. Wie effektiv ist Screening, denn nicht alle Prostatakarzinome sind potentiell letal. Die Mehrheit wächst langsam und verursacht keine Komplikationen. Wie viele solcher „stillen“ Prostatakarzinome werden beim Screening entdeckt (over-detection), wie viele möglicherweise letalen Prostatakarzinome werden nicht entdeckt (under-detection)?
2. Wie effektiv ist die Behandlung, wie viele Patienten profitieren von einer radikalen Prostatektomie (die Bestrahlung wird hier nicht eingeschlossen, da einerseits die

Operation die Hauptbehandlungsmethode darstellt, und andererseits es keine Evidenz gibt, daß die Bestrahlungstherapie bessere Ergebnisse zeigt)?

c) Methodik

Literatur und Datenauswahl bleiben weitgehend unbestimmt. Nur bei der Einschätzung der Komplikationsrate nach radikaler Prostatektomie wird angegeben, daß ab 1986 eine MEDLINE-Recherche durchgeführt wurde. Ansonsten wird mit den Daten einer großen Studie, die in Quebec selbst durchgeführt wurde, gerechnet (Catalona, 1993c).

d) Ergebnis und Schlußfolgerung

Hinsichtlich der Frage der Unter- und Überidentifikation von Prostatakarzinomfällen durch ein Screening werden anhand der Modellrechnung relativ präzise Daten für beide Szenarien angegeben. Zu diesem Zweck werden aufgrund der vorliegenden Studien epidemiologisch wahrscheinliche und klinisch relevante Annahmen in einer Sensitivitätsanalyse überprüft. Diese fassen die Autoren aus Gesundheitssystemperspektive dahingehend zusammen, daß sie gegen jegliche Form des Screenings argumentieren. Aus Patientensicht wird auf die Notwendigkeit der Aufklärung über Vor- und Nachteile verwiesen.

e) Abschließende Bemerkung

Diese relativ stringent durchgeführte Analyse hat den Vorteil, daß sie auf eine lokal durchgeführte große epidemiologische Studie (Catalona-Studie) zurückgreifen kann. Insofern haben die Schlußfolgerungen natürlich das Problem, nicht direkt verallgemeinerbar zu sein. Insgesamt sind aber alle Annahmen und Analyseschritte gut nachvollziehbar. Die Einschränkung einer nur sehr eingeschränkt durchgeführten Literaturrecherche muß demgegenüber berücksichtigt werden.

British Columbia Office of Health Technology Assessment (BCOHTA), 1993

Green CJ, Hadorn D, Bassett K, Kazanjian A. Prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer. Vancouver 1993.

a) Dokumenttyp und Bezugsraten

Diese Publikation ist ein klassischer HTA-Bericht, der als Hintergrundinformation für Kostenträger und Ärzte gedacht ist. Es ist ausdrücklich vermerkt, daß mit diesen Berichten nur Entscheidungsgrundlagen, aber keine Entscheidungen selber intendiert sind. Für die Auswahl von Themen werden vier Prioritäten angegeben:

- Zahl der Betroffenen und mögliche Bedeutung für Lebensqualität
- Kosten
- Veränderungspotential bei Anbietern und Nachfragern
- Verfügbarkeit von Informationen

b) Konkrete Fragestellung

In dem Report soll konkret der Frage nachgegangen werden, inwiefern der PSA-Test allein oder zusammen mit anderen Untersuchungen geeignet ist, asymptomatische Männer auf ein Prostatakarzinom zu screenen.

c) Methodik

Wie auch für andere Berichte dieser Institution existiert eine formale Literaturrecherche/Routine. Gesucht wurde in MEDLINE für die Jahre 1987 bis 1993 mit zwei Suchbegriffen. Die Suche war auf englischsprachige Artikel begrenzt. Ebenfalls wurde Current Contents und für graue Literatur eine Datenbank benutzt. Primäres Ein- schlußkriterium war, ob die betreffende Studie PSA als Screening-Test für die Früh- hentdeckung des Prostatakarzinoms verwendet hat. Die so gefundenen Studien wur- den nach den von Chalmers publizierten Kriterien bewertet. Es werden keine Studien angeführt, die von der Bewertung ausgeschlossen worden sind. Insgesamt wurden so 10 Studien analysiert.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Der Bericht kommt zu dem Ergebnis, daß zum Zeitpunkt der Erstellung (1993) keine Evidenz vorhanden ist, um ein PSA-Screening zu empfehlen. Als weiteres Argument gegen ein PSA-Screening wird auf die Konsequenz, nämlich steigende Zahl an Ope- rationen und Zunahme der in ihrer Lebensqualität eingeschränkten Männer, hinge- wiesen. Insgesamt wird vorgeschlagen sowohl durch randomisierte Studien als auch durch Beobachtungsstudien wissenschaftliche Evidenz zu definieren, um über das PSA-Screening zu diskutieren.

e) Abschließende Beurteilung

Es handelt sich um einen klar strukturierten, systematischen HTA-Bericht auf hohem wissenschaftlichen Niveau. Aufgrund des Publikationsdatums sind eine Reihe von neuen Entwicklungen nicht berücksichtigt.

Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC), 1996**Prostate cancer screening. Canberra: Australian Government Publishing Service 1996**

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Im Juni 1995 wurde das AHTAC beauftragt, einen Überblick über die Evidenz der Vorteile, Risiken und Kosten des Prostatakarzinom-Screenings zu erstellen. Das AHTAC ist eine Dauereinrichtung und untersteht dem National Health and Medical Research Council (NHMRC) mit der Aufgabe, Gesundheitstechnologien und hochspezialisierte Dienstleistungen hinsichtlich ihrer Sicherheit, Effizienz, Effektivität, Kosten, Versorgungsgerechtigkeit und sozialen Einflüsse zu untersuchen.

Aus mehreren Gründen wurde dieser Report erstellt:

- steigende Inzidenz des Prostatakarzinoms in Australien
- divergierende Meinungen unterschiedlicher Organisationen bezüglich des Screenings
- Einsatz des PSA als Routinescreening-Methode

Derzeit besteht auch in Australien kein Konsensus in der Ärzteschaft bezüglich der Effektivität von Screening-Tests und den Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms. Ebenfalls besteht keine Übereinstimmung, ob eine Früherkennung für den Patienten Vorteile bringt.

b) Konkrete Fragestellung

Ziel des Berichtes ist es, die wissenschaftliche Evidenz für Vor- und Nachteile und Kosten eines Prostatascreenings zu analysieren und auf dieser Grundlage die Diskussion der Ärzte und der Öffentlichkeit zu kommentieren. Auf diese Weise soll der öffentlichen Forderung nach Einführung eines allgemeinen Screening-Programms begegnet werden. Die Fragestellung ist nicht eingeschränkt auf eine bestimmte Screening-Form.

c) Methodik

Im Vorfeld des Berichtes wurden 21 Organisationen und Einzelpersonen aufgefordert, sich zu diesem Thema zu äußern. Ebenfalls wurde eine Auswertung der Medienveröffentlichung vorgenommen. Des Weiteren wurden internationale Stellungnahmen zum Prostata-Screening und öffentliche Stellungnahmen von ärztlichen Fachgesellschaften und Regierungsverlautbarungen in Australien analysiert.

Zuerst wurde ein umfassendes, standardisiertes Suchprotokoll für die Literaturrecherche erstellt. Als Datenbanken wurden MEDLINE, EMBASE, CURRENT CON-

TENTS und CANCELIT durchsucht. Die Suchstrategie ist zum Teil wiedergegeben. Weitere Informationen wurden aus dem Internet und aus Literaturlisten herausgesucht. Die so gefundenen Artikel wurden nach einem unterschiedlichen Qualitätsscore für Übersichts- und Primärartikel analysiert. Die Quellen für die Qualitätsscores werden explizit genannt. Zum Schluß erfolgte eine Einteilung der Empfehlungen in fünf Stufen.

Stufe 1: Evidenz durch einen systematischen Übersichtsartikel aller relevanten randomisierten kontrollierten Studien

Stufe 2: Evidenz von zumindest einer gut durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie

Stufe 3/ 1: Evidenz von gut durchgeführten kontrollierten Studien ohne Randomisierung

Stufe 3/ 2: Evidenz von gut durchgeführten Kohorten- oder Fallkontrollstudien, vorzugsweise von mehr als einem Untersuchungszentrum oder einer Forschergruppe

Stufe 4: Meinung von persönlichen Autoritäten, basierend auf klinischer Erfahrung, Beobachtungsstudien oder Berichten von Expertenkomitees.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Der Bericht kommt zu dem klaren Schluß, daß keine der bisher untersuchten Methoden zum Prostatakarzinom-Screening geeignet ist. Dieses gilt auch für das PSA, wobei hier zwei Ausnahmen gemacht werden

- Patienten mit bekanntem Karzinom zur Therapieüberwachung
- Patienten mit endokriner Behandlung einer BPH

Ein wesentliches Argument für diese Meinungsäußerung stellt der unsichere Nutzen einer aktiven Behandlung dar. Hier werden ethische Bedenken geäußert, ob bei fehlender Evidenz für die Vorteile einer Behandlung ein Screening überhaupt angeboten werden dürfte. Aus diesem Grund wird auch gefordert, daß vor einem PSA-Test eine ausreichende Information des Patienten zu erfolgen hat und daß der PSA-Test auch aus nicht-medizinischen Gründen (Versicherung, etc.) nicht durchgeführt werden sollte.

e) Abschließende Beurteilung

Auch dieser HTA-Bericht erfüllt alle methodischen Kriterien, die von der Arbeitsgruppe aufgestellt worden sind. Einziges Manko ist die fehlende Transparenz bezüglich der Evidenzhierarchie. Während im Methodenteil diese explizit genannt wird, fehlt

die quantitative Gewichtung in den Empfehlungen. Es wird nur allgemein festgestellt, daß „Studien mit besserer Evidenz für die Stellungnahmen wichtiger waren.“

Auslösender Faktor für diesen Bericht ist eine öffentliche Diskussion in Australien, die, wie auch in anderen Ländern, von vier Themen geprägt ist:

- gering ausgeprägtes Gesundheitsverhalten bei Männern
- wahrgenommenes Ungleichgewicht der Gesundheitsausgaben zwischen Männern und Frauen
- Angst vor Krebs und die Überzeugung, daß eine Früherkennung auch Heilung bedeutet
- Erwartung, daß durch Screening alle Krebsformen frühzeitig zu entdecken sind.

Anders als in anderen Berichten wird hier auch auf die ethische Dimension eingegangen und der dringende Appell formuliert, durch Forschungsaktivitäten dieses brisante Problem weiter zu klären.

Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D (NHS 2), 1997

Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. Health Technol Assess 1997; 1 (2) (HTA NHS R & D HTA Programme)

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Siehe ersten Bericht (NHS 1)

b) Konkrete Fragestellung

Dieser zweite Bericht des englischen HTA-Programms wurde bewußt aus Vergleichsgründen in Auftrag gegeben. Während im ersten Bericht mehr der gesundheitsökonomische Blickwinkel im Vordergrund stand, soll in diesem Bericht die Evidenz für Diagnostik und Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zusammengestellt werden. Eine spezifische Fragestellung, z.B. Screening, wird nicht formuliert.

c) Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: EMBASE, CANCERLIT, Social Science Citation Index, Science Citation Index, PsychLit, DHSS-Data, Applied Social Sciences Indexes and Abstracts /ASSIA, NHS Centre for Reviews and Dissemination.

Es wurden ohne sprachlichen Einschränkungen alle Artikel zwischen 1990-1995 recherchiert. Die Suchrecherche selber wird ausreichend präzise beschrieben. Zusätz-

lich wurden noch ca. 600 Literaturstellen durch einen Check der Referenzen von Einzelarbeiten gefunden. Zusätzlich wurde auch die Datenbasis des Centre for Reviews and Dissemination ausgewertet.

Graue Literatur wurde durch das NHS Projects Register, HSRProj, AHCPH und persönliche Kontakte recherchiert. Des Weiteren stand eine MEDLINE-Recherche zum PSA von 1991-1994 zur Verfügung. Auch die Mitglieder der Projektgruppe wurden nach wichtigen Artikeln befragt. Insgesamt wurden 2.000 Literaturstellen identifiziert und auf ihre Relevanz überprüft. Von den über 2.000 Literaturstellen wurden 877 komplett analysiert und insgesamt 432 in den Schlußbericht übernommen. Als primäre Einschlusskriterien wurden identifiziert:

- Schwerpunkt lokal begrenztes Prostatakarzinom
- mehr als 50 Studienteilnehmer

Aufgrund der Datenlage wurde keine Einschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien vorgenommen.

Die Bewertung wurde von drei Studienteilnehmern durchgeführt mit unterschiedlichen Schwerpunkten. Für den therapeutischen Bereich wurde für 1/8 der Studien eine geblindete Zweitanalyse vorgenommen. Die Therapiestudien wurden dann in einem Score von 0-2 anhand von neun Kriterien bewertet, wobei keine numerische, sondern eine inhaltlich / methodische Gesamtbewertung vorgenommen wurde. Das Problem des „publication-bias“ wird aufgrund des Fehlens von randomisierten klinischen Studien als gering angenommen. Insgesamt wurde aber eine Tendenz beobachtet zugunsten von Intervention in den einzelnen Berichten. Nicht-kontrollierte Studien wurden hinsichtlich von neun Punkten bewertet:

- Patientenrekrutierung
- Kontroll-Vergleichsgruppe
- Ergebnisvariablen
- adäquate Ergebnismessung
- Verblindung der Ergebnisbewertung
- Vergleich von Ergebnissen und Untersuchungsfrage
- Intention to treat-Analyse
- Studienzentrum, etc.
- Bias

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Bezüglich des Screenings kommen die Autoren zu folgendem Ergebnis:

- Keine Evidenz für eine routinemäßige PSA-Messung im primärärztlichen ambulanten Bereich. Es wird ein aktives Abraten von der Durchführung des PSA-Tests gefordert.
- Bei der Hochrisikogruppe von jüngeren Männern mit Familienanamnese sollte vor jeder Diagnostik eine ausführliche Beratung stehen.
- Trotz der Bedeutung des Prostatakarzinoms aus Public Health-Sicht erscheint das Problem noch nicht gelöst, diejenigen Männer zu identifizieren, bei denen das Karzinom keinen langsamen natürlichen Verlauf nimmt.
- Zwar können durch eine Kombination aller vier derzeit verfügbaren Tests 3-5% der Männer über 50 mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom identifiziert werden, doch es werden starke Zweifel hinsichtlich der Akzeptanz geäußert.
- Wesentliches Argument gegen ein Screening ist die Tatsache, daß es bisher keine Evidenz für die Überlegenheit einer aktiven Behandlung versus dem kontrollierten Zuwarten gibt. Da mit einem Screening enorme Kosten verbunden sind, wird von einem Screening-Programm jeglicher Art abgeraten.

e) Abschließende Beurteilung

Der HTA-Bericht verbindet in idealer Weise hohes wissenschaftliches Niveau der Literaturrecherche und -auswertung mit einer transparenten Ergebnisdokumentation. Die prägnant formulierten Aussagen sind so gut nachvollziehbar und dürften den gegenwärtigen Stand der Diskussion darstellen.

Barry, 1995

Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. Should medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part I: Framing the debate. Urology. 1995; 46: 2-13

Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. . Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: Early detection strategies. Urology. 1995; 46: 125-41

Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part III: Management strategies and outcomes.

Urology. 1995; 46: 277-89

Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part IV: Estimating the risks and benefits of an early detection program. Urology. 1995; 46: 445-61

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Der vorliegende Bericht ist eine vierteilige Zeitschriftenveröffentlichung eines Hintergrundberichts, der für die OTA-Publikation erstellt worden ist.

b) Konkrete Fragestellung:

Fragestellung ist dieselbe wie im OTA-Bericht

Allgemein werden die Fragen so formuliert:

- Ist Heilung notwendig?
- Ist Heilung möglich?
- Ist Heilung notwendig, bei denen es möglich ist?
- Ist Heilung möglich, bei denen es notwendig ist?

c) Methodik: Gleich wie OTA-Bericht

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Im Gegensatz zum OTA-Bericht kommen die Autoren zu der abschließenden Meinung, daß beim Stand 1994 ein PSA-Screening von Medicare nicht bezahlt werden sollte. Während in diesen Publikationen eine direkte Umsetzung von Evidenz und Schlußfolgerung zu finden ist, wird im OTA-Bericht wohl aufgrund von gesundheitspolitischen Rücksichtnahmen eine strikte Empfehlung vermieden und Übergangslösungen bis zum Vorhandensein von besserer Evidenz formuliert.

NHS Centre for Reviews and Dissemination (NHS 3), 1997**Screening for prostate cancer. Effectiveness Matters 1997; 2 (2)**

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Kurzveröffentlichung für Entscheidungsträger und Kliniker in England. Es ist ein Mitteilung zwischen einer klinischen Leitlinie und einem HTA-Report und ist aufgrund des Umfangs eher als Kurzinformation gedacht.

b) Konkrete Fragestellung

Im Mittelpunkt der Information steht die Effektivität des Prostatakarzinom-Screenings.

c) Methodik

Zusammenfassung aller bekannten HTA-Reporte und Leitlinien, die auch im Literaturverzeichnis gekennzeichnet sind. Die Systematik der Zusammenfassung ist allerdings nicht angegeben und auch nicht erkenntlich.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Nach Zusammenfassung der bekannten Tatsachen zum Prostatakarzinom wird eine relativ klare Stellung gegen jegliches Screening auf ein Prostatakarzinom auch für Risikogruppen (Familienanamnese) abgegeben. Es wird den Kostenträgern empfohlen, für diese Untersuchung nicht aufzukommen, so lange nicht kontrollierte Studien zu Screening und Behandlung vorhanden sind. Aufgrund des starken Patientendrucks wird empfohlen, vor Durchführung eines Tests die Evidenz über Vor- und Nachteile von Screening und Behandlung mit dem Patienten zu besprechen.

e) Abschließende Beurteilung

Vierseitige kompetente Zusammenfassung des gegenwärtigen Forschungsstandes, in der so gut wie alle Gesichtspunkte zumindest kurz für die objektive Beurteilung Erwähnung finden.

Coley, 1997

Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part I: Prior probability and effectiveness of tests. Ann Intern Med. 1997; 126:126: 394-406

Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part II: Estimating the risks, benefits, and costs. Ann Intern Med. 1997; 126: 468-79

American College of Physicians (ACP). Screening for prostate cancer. Ann Intern Med. 1997; 126: 480-4

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Im Auftrag des American College of Physicians (ACP) wurde in drei Teilen dieser Bericht als klinische Leitlinie entwickelt und ist Teil des CEAP (Clinical Efficacy Assessment Project)-Programms. Das ACP versucht, im Rahmen ihres Programmes eigen-

ständig evidenzbasierte klinische Leitlinien zu entwickeln und hat dazu schon seit Jahren eine eigene Projektstelle eingerichtet. Diese ist überwiegend klinisch-epidemiologisch orientiert. Die in den „Annals of Internal Medicine“ publizierten Positionspapiere, die schon zu einer Reihe von anderen Themen publiziert worden sind, stellen in der Regel gut fundierte Meinungsäußerungen der amerikanischen Internisten mit entsprechendem Gewicht dar.

b) Konkrete Fragestellung:

Als Ziel der klinischen Leitlinie werden folgende zwei Punkte definiert:

- Klärung der Frage, welche möglichen Vor- und Nachteile mit einer Früherkennung und Behandlung eines Prostatakarzinoms verbunden sind
- Information von Ärzten bei ihrer Entscheidungsfindung und Beratung zusammen mit Patienten hinsichtlich des Prostatakarzinom-Screenings.

c) Methodik

Für die Literatursauswahl wurde dieselbe Vorgehensweise wie in der Artikelserie von Barry, 1995 verwendet. Dabei wurde eine MEDLINE-Recherche der Literatur von 1976-1995 vorgenommen. Im Gegensatz zur vorherigen Artikelserie werden hier auch Zahl und Gründe der Studien, die ausgeschlossen worden sind, präzise benannt. Ebenso wird die Suchstrategie im Detail vorgestellt sowie die Methode der Berechnungen für den Artikel.

Im zweiten Teil werden ähnliche Modellrechnungen wie im OTA-Bericht angestellt.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Anhand der vorliegenden Modellrechnungen weisen die Autoren auf zwei wesentliche Punkte hin:

- Notwendigkeit einer präziseren Schätzung der tumorstadienspezifischen Metastasierungsrate bei den durch DRU und PSA entdeckten Prostatakarzinomen.
- Identifizierung der Krankenhäuser und Operateure mit den niedrigsten Komplikationsraten.

Für den niedergelassenen Arzt empfehlen die Autoren sowohl vor einer DRU als auch vor einer PSA-Messung den Patienten komplett aufzuklären über die möglichen Konsequenzen hinsichtlich weiterer Diagnostik und Therapie. Anhand der vorliegenden Evidenz wird bezweifelt, daß beide Untersuchungsverfahren derzeit geeignet sind für ein effektives Prostatakarzinom-Screening. Sie stellen darüber hinaus die derzeit geübte Praxis einer jährlichen DRU und einer PSA-Messung bei Männern älter als 50 aufgrund der vorliegenden Evidenz in Frage. Als Ausnahmen werden

Männer mit einer familiären Belastung und Schwarze genannt. Des Weiteren werden die Ärzte dazu aufgefordert dabei zu helfen, Patienten für laufende Studien zu rekrutieren.

e) Abschließende Beurteilung

Wie auch bereits die anderen beiden Publikationen zeichnet sich dieser Bericht durch Transparenz, kritische Aufarbeitung der Literatur und klare, quantitativ formulierte Entscheidungsparameter aus. Insgesamt wird hier ein Evidenzstrang „aus einem Guß“ vorgelegt, der ohne wenn und aber die gefundenen Resultate in eine klare Empfehlung bringt¹.

USPSTF, 1996

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:119-34

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Screening for prostate cancer: Commentary on the recommendations of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Am J Prev Med 1994; 10:187-93

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1991 update: 3. Secondary prevention of prostate cancer. Can Med Assoc J 1991; 145: 413-28

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Die Arbeit der USPSTF hat sowohl in der Präventivmedizin als auch in der methodischen Diskussion um Leitlinien einen enormen Einfluß. Sie stellen in den USA die wesentliche Informationsquelle für primär- und sekundärpräventive Angebote dar. Viele Kostenträger machen ihre Vergütungsentscheidung von hier ausgesprochenen Empfehlungen abhängig. Dem Thema „Prostata-Screening“ wird ein eigenes Kapitel gewidmet.

b) Konkrete Fragestellung

Allgemeine Fragestellung für die analysierten Präventionsmaßnahmen ist die „technische“ Effektivität der einzelnen Maßnahme bezüglich der Senkung von Zielkonditionen und die Effektivität der Umsetzung. Vor allem dem letzten Aspekt wird bei der Beurteilung kritisch Aufmerksamkeit geschenkt.

¹ Anekdotisch sei noch anzumerken, daß in derselben Ausgabe, in der die Leitlinien erschienen sind, in einem Kommentar von einem Urologen eine gegenteilige Meinung vertreten wird, wobei die Einwände selbstentlarvend klar machen, daß die Datengrundlage für eine vernünftige Empfehlung nicht vorhanden ist.

c) Methodik

Ähnlich wie bei der kanadischen Institution wird der gesamte Prozeß von der Auswahl des Themas bis zur letztendlichen Empfehlung systematisch dokumentiert. Dazu gehört im ersten Arbeitsschritt die Definition der Zielkondition und im weiteren die Auswahl möglicher präventiver Technologien. Als Kriterium für die Effektivität eines Screening-Tests wird die Testgüte des verwendeten Tests sowie die Effektivität einer Früherkennung herangezogen. Im zweiten Arbeitsschritt wird nach einer Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLARS und PSYCHINFO recherchiert. Ergänzt wird diese Suche um Bibliographien, Textbücher und andere. Ein- und Ausschlußkriterien sind präzise genannt. Für die Beurteilung der einzelnen Studien wird die in Tabelle 28 wiedergegebene „Evidenzhierarchie“ benutzt.

Tabelle 28: Graduierung der Evidenz, USPSTF, 1996

Hierarchy of Evidence	
Grad	Studiendesign
I	Ergebnisse aus mindestens einer methodisch einwandfreien randomisierten kontrollierten Studie
II-1	Ergebnisse aus mindestens einer methodisch einwandfreien kontrollierten Studie ohne Randomisierung
II-2	Ergebnisse aus methodisch einwandfreien Kohorten-, bzw. Fall-Kontrollstudien, nach Möglichkeit multizentrisch
II-3	Ergebnisse aus mehreren Fallserien, aber auch Ergebnisse aus unkontrollierten Studien mit dramatischen Ergebnissen
III	Expertenurteile auf dem Boden klinischer Erfahrung, deskriptive Studien, Fallberichte

Anhand der so geschaffenen qualitätsorientierten Literaturübersicht werden Empfehlungen (ähnlich wie die kanadischen) abgegeben, die nach dem in Tabelle 29 abgebildeten Schema abgestuft sind.

Tabelle 29: Abgestufte Empfehlungen, USPSTF, 1996

Empfehlungen	
Stufe	Erläuterung
A	Valide wissenschaftliche Informationen unterstützen die Anwendung der Intervention.
B	Die Anwendung der Intervention wird durch mäßig aussagekräftige wissenschaftliche Informationen unterstützt.
C	Es liegen ungenügend Informationen vor, um die Intervention zu unterstützen bzw. abzulehnen.
D	Mäßig aussagekräftige wissenschaftliche Informationen begründen eine Ablehnung der Intervention.
E	Valide wissenschaftliche Informationen begründen eine Ablehnung der Intervention.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Anhand der derzeitigen Datenlage wird aufgrund der geringen Evidenz gegen ein wie auch immer geartetes Screening argumentiert (Stufe D). Im Vordergrund steht die Befürchtung, daß durch ein unkontrolliertes Screening die Anzahl unnötiger Operationen steigen und damit ein Anstieg von iatrogener Morbidität zu verzeichnen sein könnte. Obwohl sehr wohl wahrgenommen wird, daß von vielen Fachgesellschaften in den USA ein derartiges Screening empfohlen wird, kommt die Arbeitsgruppe zu dem Schluß, daß letztendlich der Gewinn für die Patienten nachzeitigem Kenntnisstand eher gering ist und insofern sich ein solcher Ressourceneinsatz nicht lohnt. Für die individuelle Arzt-Patienten-Beziehung wird empfohlen, vor einer DRU oder PSA-Messung den Patienten über die Vor- und Nachteile aufzuklären, unter der Voraussetzung, daß der Patient noch mindestens eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren hat.

e) Abschließende Beurteilung

Unter methodischen und klinisch-epidemiologischen Gesichtspunkten werden hier alle relevanten Aspekte für eine Entscheidungsfindung zum Screening angeführt. Die Schlußfolgerung ist nachvollziehbar (Anmerkung: Aufgrund der engen Kooperation zwischen der kanadischen und amerikanischen Arbeitsgruppe wurde auf die Einarbeitung der kanadischen Leitlinie von 1991 auch aus Gründen der Aktualität verzichtet. Angeführt werden soll nur der Kommentar der USPSTF zu den älteren kanadischen Leitlinien von 1994).

Tabelle 30: Beschreibung der berücksichtigten Publikationen

Quelle	Publikationstyp	Fragestellung	Methodik	Ergebnisse/ Empfehlungen	Kommentar
SBU, 1996	HTA-Bericht	<ul style="list-style-type: none"> - Alle wesentlichen diagnostischen, therapeutischen und ökonomischen Konsequenzen aus einer Früherkennungsuntersuchung auf Prostatakarzinom - Keine Einschränkung hinsichtlich Screening-Art, verwendeter Untersuchungsmethode oder Setting 	<ul style="list-style-type: none"> - Kombination von Literaturrecherche und Konsensus in Arbeitsgruppen, wobei beides nicht genau dokumentiert ist 	<ul style="list-style-type: none"> - Kein Screening 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine randomisierten klinischen Studien zum Screening - Forderung nach randomisierten klinischen Studien zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms - Insgesamt deutlich negative Stellungnahme zum PSA-Screening
OTA, 1995	HTA-Bericht	<ul style="list-style-type: none"> - Soll ein Prostatakarzinom-Screening für MEDICARE-versicherte Männer über 65 Jahre in den Leistungskatalog übernommen werden? 	<ul style="list-style-type: none"> - Systematische Literaturrecherche - Rating der Literatur nach sieben Qualitätskriterien - Ökonomisches Modell (Markov-Modell) 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine klare Aussage. Empfehlung wird abhängig gemacht von der Effektivität der radikalen Prostatektomie 	<ul style="list-style-type: none"> - Befristete Vergütung des PSA-Screenings. Letztendliche Entscheidung erst bei Vorliegen von Evidenz
NHS 1, 1997	HTA-Bericht	<ul style="list-style-type: none"> - Zusammenstellung der wesentlichen Informationen zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms einschließlich Screening - Kosten und Kosteneffektivität der derzeitigen Behandlungspraxis - Gesundheitsökonomische Perspektive - Identifikation von Forschungsfragen 	<ul style="list-style-type: none"> - Literaturrecherche (Modus nicht dargestellt) - Expertenmeetings - Datenquellen, deren Qualität anhand der Publikation nicht beurteilt werden kann 	<ul style="list-style-type: none"> - Kein allgemeines Prostatektazinom-Screening anhand PSA 	<ul style="list-style-type: none"> - Beschränkung auf bestimmte Arztgruppen - Erfassung der durchgeführten PSA-Tests in nationaler Datenbank - Screening nur im Zusammenhang von randomisierten kontrollierten Studien zu finanzieren
CETS, 1995	HTA-Bericht	<ul style="list-style-type: none"> - Wie effektiv ist Prostatakarzinom-Screening? - Wie effektiv ist die Behandlung? 	<ul style="list-style-type: none"> - Literatur und Datenauswahl bleiben weitgehend unbestimmt - MEDLINE-Recherche ab 1986 	<ul style="list-style-type: none"> - Kein Screening 	<ul style="list-style-type: none"> - Aufklärung des Patienten bei Abweichen von dieser Empfehlung
BCOHTA, 1993	HTA-Bericht	<ul style="list-style-type: none"> - Effektivität des PSA-Screenings bei asymptomatischen Männern. 	<ul style="list-style-type: none"> - Formale Literaturrecherche - MEDLINE 1987-1993 - Benutzung weiterer Datenbanken - Qualitätsranking der Studien 	<ul style="list-style-type: none"> - Keine Evidenz für PSA-Screening 	

Quelle	Publikationstyp	Fragestellung	Methodik	Ergebnisse/ Empfehlungen	Kommentar
AHTAC, 1996	HTA-Bericht	- Allgemeines Prostata-Screening	- Standardisiertes Suchprotokoll für die Literaturrecherche - Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CANCELIT - Weitere Datenbanken - Benutzung Qualitätsscore - Hierarchisierte Empfehlung	- Keine Evidenz für Prostatakarzinom-Screening, vor allem anhand des PSA.	Ausnahme: - Therapieüberwachung bei bekanntem Karzinom - Endokrine Behandlung einer BPH
NHS 2, 1997	HTA-Bericht	- Zusammenstellung der Evidenz für Diagnostik und Therapie des im Frühstadium befindlichen, lokalbegrenzten Prostatakarzinoms	- Systematische Literaturrecherche in 8 Datenbanken - Zeitraum: 1990-95 - Weitere Datenbanken - Einschlusskriterien - Qualitätsscore	- Keine Evidenz für PSA-Screening	- Insgesamt werden große Evidenzlücken hinsichtlich Screening, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms identifiziert - Strenge Empfehlung gegen jegliche Form des Screenings
Barry, 1995	Systematischer Review	- Sollte ein Screening auf Prostatakarzinom, insbesondere durch PSA-Messung vorgenommen werden?	- Systematische Literaturrecherche - Rating der Literatur nach sieben Qualitätskriterien - Ökonomisches Modell (Markov-Modell)	- PSA-Screening sollte nicht durchgeführt (bezahl) werden	
NHS 3, 1997	Systematischer Review	- Effektivität des Prostatakarzinom-Screenings	- Zusammenfassung aller bekannten HTA-Reports und Leitlinien (Literaturliste) - Keine explizite Angabe der Kriterien für die Zusammenfassung	- Kein Screening, weder für die Allgemeinbevölkerung noch für Risikogruppen, unabhängig vom Parameter	- Forderung nach randomisierten kontrollierten Studien
Coley/ACP, 1997	Systematischer Review/Leitlinie	- Welche Vor- und Nachteile sind mit einer Früherkennung und Behandlung eines Prostatakarzinoms verbunden? - Evidenz für individuelle Arzt-/Patient-Interaktion bezüglich Prostatakarzinom-Screening	- Systematische Literaturrecherche bis 1995 mit Definition von Ein- und Ausschlusskriterien und der Dokumentation der Recherchen - Weiteres Vorgehen wie im OTA-Dokument - Ökonomische Modellrechnung für bestimmte Patientengruppen	- Keine allgemeine Empfehlung zum Prostatakarzinom-Screening, insbesondere anhand eines PSA-Tests	- Empfehlung folgenden Vorgehens: Vor PSA-Test Aufklärung des Patienten über Vor- und Nachteile der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms, dann individuelle Entscheidung und Berücksichtigung der Patientenpräferenzen

Quelle	Publikationstyp	Fragestellung	Methodik	Ergebnisse/ Empfehlungen	Kommentar
USPSTV, 1996	Leitlinie	- Allgemeines Screening auf Prostatakarzinom	<ul style="list-style-type: none"> - Systematische Literaturrecherche und Selektion nach vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien und Qualitätsaspekten - Hierarchisierte Empfehlungen 	<ul style="list-style-type: none"> - Routinemäßiges Screening mittels DRU, PSA oder TRUS wird nicht empfohlen 	<ul style="list-style-type: none"> - (Grad D: mäßig aussagekräftige wissenschaftliche Informationen begründen eine Ablehnung der Intervention)

C.5.2 Nicht berücksichtigte Publikationen

American Cancer Society (ACS), 1997

von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society Guideline for the early detection of prostate cancer: Update 1997. CA-Cancer J Clin 1997; 47: 261-5

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Es handelt sich um eine allgemeine Leitlinie zum Prostata-Screening der amerikanischen Krebsgesellschaft. Die Zielgruppe ist nicht klar definiert, doch handelt es sich hier eher um eine allgemeine Empfehlung für Ärzte, Patienten und Administration.

b) Konkrete Fragestellung

1992 wurde folgende Empfehlung ausgesprochen:

Jährliches Screening aller Männer über 50 durch DRU und PSA. Aufgrund neuer Entwicklungen wurde hier der Frage nachgegangen, ob diese Aussage zu revidieren wäre.

c) Methodik

Die Aktualisierung wurde nur von der Leitung des ACS gebilligt. Aussagen über Grundlagen, Methodik, etc. werden nicht gemacht.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Es wird eingeräumt, daß die Evidenz für ein PSA-Screening nicht „überwältigend“ ist, insofern wird die Aussage von 1992 dahingehend eingeschränkt, daß die jährlichen Untersuchungen durch PSA und DRU nur bei Männern über 50 mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren und bei jüngeren Männern, die einer Hochrisikogruppe angehören, durchgeführt werden sollen.

e) Abschließende Beurteilung

Insgesamt handelt es sich um eine nicht nachprüfbare Leitlinie, die zwar einige der diskutierten Probleme erwähnt, aber letztendlich ohne präzise Argumentation ein allgemeines Screening empfiehlt.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 1997**Prostate cancer practice guideline. Oncol 1996; 10 (Suppl.): 265-88**

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Dieses ist eine Praxisleitlinie, die von einem nationalen amerikanischen Krebsnetzwerk entwickelt worden ist. Zielgruppe sind Ärzte. Die Leitlinien sind vor allem aus zwei Gründen erstellt worden:

- Verbreitung der TNM-Klassifikation, die in Zusammenhang mit dem histologischen Grading und dem PSA-Wert effektiver erlauben soll, eine adäquate Therapie zu beginnen
- Entscheidungshilfe besonders für ältere Patienten mit einem Prostatakarzinom, bei denen der natürliche Verlauf und die Vor- und Nachteile einer aktiven Therapie stärker gegeneinander abgewogen werden müssen

b) Konkrete Fragestellung

Formulierung einer sehr konkreten Praxisleitlinie, die anhand von Entscheidungsalgorithmen für die individuelle klinische Situation gedacht ist.

c) Methodik

Diese Leitlinie wurde nach dem Verfahren einer Konsensuskonferenz erstellt, wobei als übergeordnete Ziele genannt werden:

- permanente Aktualisierung der Leitlinie
- Berücksichtigung nur von Therapien mit nachgewiesener Effektivität
- Informationsgrundlage für den Patienten

Die namentlich aufgeführten Mitglieder dieses Konsensuskomitees wurden zu den verschiedenen Entscheidungsalgorithmen befragt. Der Grad der Zustimmung wurde folgendermaßen kategorisiert

Kategorie 1: Sichere Empfehlung; allgemeine Akzeptanz bei allen Fachleuten für das betreffende Karzinom

Kategorie 2: Empfehlungen, die nur wenig kontrovers beurteilt werden

Kategorie 3: Probleme, die einer weiteren Analyse bedürfen, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

Kategorie 4: Empfehlungen, die kontrovers zwischen den verschiedenen Mitgliedern diskutiert werden

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Formal setzen die Leitlinien erst ein, wenn die Diagnose anhand DRU, PSA und Histologie bereits besteht. Aber im Vorwort zu diesen Leitlinien wird klar ausgedrückt, daß ein PSA-Screening aufgrund seines positiven Vorhersagewertes als Screening-Instrument ohne Einschränkung befürwortet wird.

e) Abschließende Beurteilung

Obwohl das Screening kein integraler Bestandteil dieser Leitlinie ist, wird hier insgesamt der Eindruck erweckt, daß über das Screening gar nicht zu diskutieren wäre, sondern nur noch über die Konsequenzen.

Porter, 1996

Porter AT, Zimmerman J, Ruffin M, Chernew M, Callaghan C, Davis R, Lee F, Montie J, Swanson GM, Oesterling J E. Recommendations of the first Michigan conference on prostate cancer. Urology. 1996; 48: 519-33; discussion 533-4

a) Dokumenttyp und Bezugsrahmen

Bei der Publikation handelt es sich um eine lokale Konsensuskonferenz in Michigan/USA, die versucht, zumindest durch solche Ansätze die Praxisvariation bei Screening und Behandlung des Prostatakarzinoms gering zu halten. Sponsor dieser Konsensuskonferenz war die staatliche lokale Gesundheitsbehörde.

b) Konkrete Fragestellung

Als wesentliche Probleme wurden drei Bereiche angegeben:

- Versuch, die Problemfälle zu identifizieren, bei denen sich hinsichtlich Screening, Diagnose und Behandlung sofort ein Konsensus finden läßt
- Formulierung von öffentlichkeitswirksamen Aussagen
- Beratung der Gesundheitsbehörde hinsichtlich ihrer Unterstützungsmöglichkeiten für das Problemfeld Prostatakarzinom

c) Methodik

Im Vorfeld wurden für bestimmte Themenbereiche Einzelpersonen als Leiter festgelegt, die wiederum die Möglichkeit hatten, weitere Einzelpersonen einzuladen. Insgesamt wurden 35 Personen geladen. Der Ablauf gestaltete sich wie folgt:

- allgemeiner Vortrag
- Kleingruppendiskussion
- Konsensus

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Zum Thema Screening wurde folgender Konsensus getroffen:

Trotz fehlender Evidenz wird ein Screening für Hochrisikogruppen und für alle Männer zwischen 50-75 mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren befürwortet. Screeningtest soll das PSA sein. Allerdings wird eingeräumt, daß die vorliegende Evidenz noch nicht ausreichend ist, um die Frage der Vor- und Nachteile abschließend zu beurteilen.

e) Abschließende Beurteilung

Diese Konsensuskonferenz gibt nur in etwas anderer Form wieder, was in einer Reihe von Übersichtsartikeln zu den wesentlichen Problemfeldern bereits gesagt ist. Interessant würde sein, die im Vorfeld durchgeführten Meinungsumfragen von Ärzten zum Prostatakarzinom-Screening nach Publikation der Konsensusergebnisse nachzuerfolgen.

Denis, 1995

Denis LJ, Murphy GP, Schröder FH. Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. Cancer. 1995; 75: 1187-207

a) Dokumententyp und Bezugsrahmen

Hier handelt es sich um einen Konsensus-Workshop von Vertretern mehrerer Krebsvereinigungen und wissenschaftlicher Institutionen mit Schwerpunkt in Europa. Das Dokument stellt einen Mischtyp zwischen Übersichtsartikel, Konferenzreport und programmatischer Verlautbarung dar.

b) Konkrete Fragestellung

Die Herausgeber definieren vier Fragen:

1. Gibt es eine akzeptable, bevölkerungsbezogene Früherkennungsmethode?
2. Lassen die derzeitigen Forschungsergebnisse es als wahrscheinlich erscheinen, daß randomisierte klinische Studien zu neuen Erkenntnissen führen?
3. Wie sollten solche Studien methodisch durchgeführt werden und welche Fragestellungen bedürfen noch einer weiteren Bearbeitung?
4. Was ist die gegenwärtige Evidenz für die Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom?

c) Methodik

Über den Entstehungsprozeß der Publikationen werden keine Angaben gemacht.

d) Ergebnisse und Schlußfolgerungen

Die Arbeitsgruppe Epidemiologie lehnt zum gegenwärtigen Zeitpunkt ein bevölkerungsbezogenes Screening ab, hält allerdings den Zeitpunkt für gekommen, randomisierte Studien durchzuführen. Diese Studien sollten auf Männer beschränkt werden, deren wahrscheinliche Lebenserwartung ungefähr der Studiendauer entspricht. Bei Männern ohne therapeutische Konsequenz sollten solche Studien nicht durchgeführt werden.

Die Arbeitsgruppe Diagnose kommt zu einem ähnlichen Ergebnis, d.h. sie hält nur dann ein Screening für sinnvoll, wenn die Lebenserwartung mindestens 10 Jahre beträgt und der Patient einer Therapie zustimmen würde. Es werden zwar noch einige offene Fragen für das PSA definiert, aber insgesamt wird hier der Stand von 1994 widerspiegelt, so daß hier auch keine weiteren Angaben gemacht werden konnten.

e) Abschließende Beurteilung

Wenig evidenzgestützte Meinungsäußerung einer Gruppe von anerkannten Onkologen und Urologen. Die wesentliche Aufgabe, die dieser Veröffentlichung zukommt liegt darin, präzise Standards für die Durchführung von randomisierten Studien sowohl für Diagnostik als auch für Therapie zu definieren.

Weitere nicht berücksichtigte Publikationen mit Angabe des Ausschlußgrundes:

Es lagen zur Analyse nicht vor :

- American Medical Association. AMA Policy Statement - A - 1994. Number 165.925. AMA Standard Benefits Package. Chicago 1994
- American Urological Association. Early detection of prostate cancer. Policy Statement. Baltimore 1995
- Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Chicago, pamphlet, Mar 28, 1995
- Jovell AJ, Esrada MD, SerraPrat M, Parada A, Granados A. Systematic review of scientific evidence regarding the screening and treatment of prostate cancer. (Avaluacio de les Tecnologies de Cribratge, Diagnostic i Tractament del Canceer de Prostata: Revisio sistematica de l'Evidencia Cientifica). Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment 1996

Kurze Stellungnahme pro PSA-Bestimmung :

- Wirth M, Altwein J, Eberle J, Ebert T, Hellwig J, Hörtl W, Jakse G et al. Stellungnahme des Arbeitskreises Onkologie zur Anforderung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 21. Dezember 1993 zur Wertigkeit der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. DGU Mitteilungen 1/1995

Veraltet :

- Miller AB, Chamberlain J, Day NE. Report on a workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. Int J Cancer. 1990; 46: 761-9

Keine ausführliche Beschäftigung mit dem PSA-Screening; Publikation zu alt:

- Stamey TA, Ekman PE, Blankenstein MA, Cooper EH, Kontturi M, Lilja H, Oesterling JE, Stenman UH, Turkes A. Tumor markers. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, 1993. Scand J Urol Nephrol Suppl 1994; 162: 73-87; discussion: 115-27

Diskussion des PSA-Tests nur aus Sicht des Problems BPH:

- McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC et al. Benign prostatic hyperplasia: Diagnosis and Treatment. Clinical Practice Guideline, Number 8. AHCPR Publication No. 94-0582. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. February 1994.

C.6 Diskussion

Die Zielsetzung dieses Berichtes, nämlich die Aufarbeitung international verfügbarer Literatur, vor allem von HTA-Berichten und systematischen Übersichtsartikel hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit für die deutsche Situation ist anders als für andere medizinische Teilbereiche für das Thema PSA-Screening relativ gut gegeben. Denn die Voraussetzungen für ein Prostatakarzinom-Screening bestehen aus struktureller Sicht in Deutschland genauso wie in den anderen westlichen Ländern.

C.6.1 Bezugsrahmen

Insgesamt wurden sieben HTA-Berichte, vier Leitlinien, zwei Konsensuspapiere und drei systematische Reviews analysiert. Der Bezugnahmen der HTA-Berichte variierte von einer allgemeinen Übersicht zum Thema Prostatakarzinom (NHS 2, NHS 3) bis zu einer spezifischen Beschäftigung mit dem Screening (BCOHTA). Zwei HTA-Berichte waren vor allem aus ökonomischer Perspektive verfaßt (OTA, NHS 2). Die beiden Konsensuspapiere behandelten das Thema „Prostatakarzinom“ in der gesamten Breite, ohne dem Screening einen vorrangigen Stellenwert zu geben. Von den drei Leitlinien bezog sich eine vornehmlich auf die Behandlung (NCCN) und zwei nur auf das Screening (USPSTV, ACS). Alle drei systematischen Reviews beschäftigten sich überwiegend mit dem Screening, wobei die klinischen Konsequenzen vor allem in den Berichten von Coley/ACP, 1997 und Barry, 1995 ebenfalls berücksichtigt werden.

C.6.2 Methodik

In der Mehrzahl der HTA-Berichte, vor allem neueren Datums, ist das methodische Vorgehen relativ ähnlich gut. Allerdings variiert die Dokumentation der Literaturrecherche und der angewandten Kriterien für die Literatúrauswahl zwischen den Berichten. Während in einigen HTA-Berichten (SBU, NHS 2, CETS) zwar ein ausführliches Literaturverzeichnis erstellt wird, bleiben die Angaben über den Bewertungsprozeß relativ unklar. Dafür ist in den anderen HTA-Berichten eine präzise Dokumentation vorhanden.

Bei den Leitlinien und Konsensuspapieren befindet sich nur eine Publikation (USPSTF), die ein ähnlich hohes Qualitätsniveau erreicht. Bei allen anderen finden sich entweder keine Angaben oder nur einige ausgewählte Literaturquellen.

Bei zwei der drei systematischen Reviews ist (Barry 1995, Coley/ACP 1997) eine sy-

stematische Literaturrecherche durchgeführt worden. In der englischen Kurzversion (NHS 1) wird nur auf die bekannten HTA-Berichte verwiesen. Ein Vergleich der Literaturlisten der unterschiedlichen Publikationen zeigt, daß in den HTA-Berichten und systematischen Reviews die wesentlichen Studien berücksichtigt wurden.

Insgesamt läßt sich feststellen, daß alle Publikationen, die eine mehr oder minder gute Literaturrecherche durchgeführt haben, zu sehr ähnlichen Ergebnissen kommen.

C.6.3 Ergebnisse

Die vorliegenden Publikationen lassen sich in zwei Gruppen teilen:

Evidenzgestützte Berichte (HTA-Berichte, systematische Reviews, eine Leitlinie [USPSTF] und ein Konsensuspapier [Denis, 1995]), die sich mehr oder minder eindeutig gegen ein Screening aussprechen. Nur in den nicht evidenzgestützten Konsens- und Leitlinienpapieren wird eine positive Stellung bezogen.

Die positiven Stellungnahmen stellen als Ergebnisparameter die Entdeckungsrate durch Screening in den Vordergrund, während die negativen Stellungnahmen mehr auf den absoluten Gewinn (Überlebenswahrscheinlichkeit) fokussieren. Insgesamt bietet sich ein sehr homogenes Bild der abgegebenen Empfehlungen:

- kein Screening, unabhängig von dessen Organisation und den eingesetzten Untersuchungsmethoden
- Entscheidung erst nach Durchführung von randomisierten klinischen Studien sowohl zum Screening als auch zur Behandlung

Während aus wissenschaftlicher Sicht das Problem „Prostata-Screening“ relativ eindeutig beurteilt wird, wird andererseits konzediert, daß in der individuellen Arzt-/Patienten-Beziehung durch die geweckte Erwartungshaltung der Patienten Probleme auftauchen können. Aus diesem Grund wird in allen Empfehlungen mehr oder minder explizit vorgeschlagen, vor der Durchführung einer diagnostischen Maßnahme die Patienten über die Vor- und Nachteile der Diagnostik und Therapie aufzuklären und gemeinsam mit dem Patienten die Entscheidung zu fällen.

Untersuchungen zum Diagnose- und Therapieverhalten zeigen eine deutliche Variationsbreite, sowohl zwischen einzelnen Ländern als auch innerhalb derselben. Es wird deutlich, daß derzeit keine standardisierte Verfahrensweise zur Prävention, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms in der ärztlichen Praxis vorhanden ist (Czaja 1994, Waymont 1993, Bennett 1997b, Mettlin 1997b, Hansen 1995a, Hansen

1995b, Gee 1995, Savage 1997, Handley 1994, Plawker 1997, Murphy 1982, Greenwald 1992, Desch 1996, Chisholm 1995).

Aus diesem Grund erscheint es notwendig zu sein, methodisch hochwertige, randomisierte Studien zum Screening und zur Therapie durchzuführen (Schellhammer 1997a, Lange 1993, Begg 1994).

Das empirische Wissen um die Motivation von Ärzten (Perez 1995, Hoffman 1996, McKnight 1996, Sladden 1995) und Patienten (Demark-Wahnefried 1993, Cowen 1996, Demark-Wahnefried 1995) zum Screening ist gering. Vor dem Hintergrund der durchgeführten entscheidungstheoretischen Studien kommt dem individuellen Entscheidungsverhalten eine bedeutende Rolle zu (Mold 1992, Krahn 1994, Cantor 1995, Kattan 1997a, Fleming 1993, Beck 1994).

Daher sollte vor Durchführung eines PSA-Tests eine ausführliche Aufklärung über Vor- und Nachteile von Diagnostik und Therapie stattfinden. Dafür sind eine Reihe von Modellen entwickelt worden (Schapira 1997, Marshall 1996, Mazur 1996, Wolf 1997, Marshall 1993, Hicks 1995, Wolf 1996, Volk 1997, Lee 1993, Brett 1995, Flood 1996, Bennett 1997a, Gustafsson 1995a). Ein wesentlicher Schwerpunkt der Aufklärung sollte sich auch auf die Lebensqualität beziehen (Shrader-Bogen 1997, Herr 1997, Litwin 1995, Krongrad 1997b, Altwein 1997b).

C.7 Schlußfolgerungen

Die in diesem Bericht eingeschlossenen Publikationen kommen übereinstimmend zu folgendem Ergebnis:

- Das Prostatakarzinom-Screening befindet sich derzeit in einer Evaluationsphase.
- Die wesentlichen Endpunkte sind die Prostataspezifische Mortalität und die Lebensqualität.
- Derzeit sind noch keine Erkenntnisse aus randomisierten klinischen Studien zum Screening, zur Diagnostik oder Therapie des Prostatakarzinoms vorhanden.
- Es ist derzeit unklar, welcher der vorhandenen PSA-Parameter sich am besten für ein Screening eignen würde.
- Vor einer routinemäßigen Anwendung sollte der PSA-Test weiter standardisiert werden.
- Optimale Zeitintervalle für die Durchführung sind unbekannt.
- Die derzeit verfügbaren prognostischen Faktoren können die Diskrepanz zwischen Inzidenz und Mortalität trotz Screening nicht erklären. Ein selektives Screening für Hochrisikogruppen ist derzeit nicht verfügbar. Eine mögliche Ausnahme stellen Männer mit einer Familienanamnese dar.
- Die optimale Struktur eines Screenings ist unbekannt.
- Um ein routinemäßiges PSA-Screening in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung zu übernehmen, sollte nachgewiesen werden, daß dadurch auch die gesellschaftliche Krankheitslast reduziert wird.
- Die optimalen Altersgrenzen für ein Screening sind nicht bekannt.

Aus den genannten Punkten sollte ein unrestriktiver Zugang zur PSA-Bestimmung nicht gegeben sein. Da die PSA-Messung derzeit noch nicht ausreichend standardisiert ist (Problem: z.B. unterschiedliche Grenzwerte für unterschiedliche Assays) und die Interpretation der verschiedenen PSA-Parameter eine detaillierte Kenntnis voraussetzt, sollte eine PSA-Messung, wenn sie schon vorgenommen wird, nur durch Ärzte erfolgen, die sich ausführlich mit dem Problem beschäftigt haben.

Der individuellen Entscheidung zur Durchführung eines PSA-Tests sollte grundsätzlich ein ausführliches Aufklärungsgespräch vorausgehen. Voraussetzung ist auch hier ein umfangreiches Wissen um Diagnostik, Therapie und Prognose des Prostatakarzinoms. Dieses stellt an die Kompetenz des durchführenden Arztes hohe qualitative Ansprüche. Aus diesen Gründen wäre zu überlegen, die Verordnungstätigkeit eines PSA-Tests an qualitative Bedingungen zu knüpfen.

C.8 Quellenangaben

1. Aarnink R, de la Rosette JJMCH, Huynen AL, Giesen RB, Debruyne FMJ, Wijkstra H. Standardized assessment to enhance the diagnostic value of prostate volume. 2: Correlation with prostate-specific antigen levels. *Prostate*. 1996; 29: 327-33
2. Abbas F, Scardino PT. The natural history of clinical prostate carcinoma. *Cancer*. 1997; 80: 827-33
3. Abbou C, Haillot O, Ravery V. Should prostatic cancer screening be performed and, if so, how and when? *Ann Urol Paris*. 1996; 30: 283-6
4. Abrahamsson PA. Natürlicher Verlauf des Prostatakarzinoms. *Urologe A*. 1996; 35: 438-42
5. Abrahamsson PA, Lilja H, Oesterling JE. Molecular forms of serum prostate-specific antigen: The clinical value of percent free prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 353-65
6. Abramson N, Cotton S, Eckel R, Baldock J. Voluntary screening program for prostate cancer: detection rate and cost. *South Med J* 1994; 87: 785-9
7. Adami HO, Baron JA, Rothman KJ. Ethics of a prostate cancer screening trial. *Lancet*. 1994; 343: 958-60
8. Adolfsson J, Carstensen J. Natural course of clinically localized prostate adenocarcinoma in men less than 70 years old. *J Urol*. 1991; 146: 96-8
9. Adolfsson J, Carstensen J, Löwhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Brit J Urol*. 1992; 69: 183-7
10. Adolfsson J, Steinbeck G, Whitmore WF. Recent results of management of palpable clinically localised prostate cancer. *Cancer*. 1993; 72: 310-22
11. Adolfsson J, Ronstrom L, Löwhagen T. Deferred treatment of clinically localized low grade prostate cancer: the experience from a prospective series at the Karolinska Hospital. *J Urol*. 1994; 152: 1757-60
12. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of clinically localized low-grade prostate cancer: Actual 10-year and projected 15-year follow-up of the Karolinska series. *Urology*. 1997a; 50: 722-26
13. Adolfsson J, Rutquist LA, Steineck G. Prostate carcinoma and long term survival. *Cancer*. 1997b; 80: 748-52
14. Agatstein EH, Hernandez FJ, Layfield LJ. Use of fine needle aspiration for detection of stage A prostatic carcinoma before transurethral resection of the prostate: a clinical trial. *J Urol*. 1987; 138: 551-3
15. Aihara M, Wheller TM, Ohori M, Scardino PT. Heterogeneity of prostate cancer in radical prostatectomy specimens. *Urology*. 1994; 43: 60-7
16. Akdas A, Tarcan T, Türkeri L, Cevik I, Biren T, Gürmen N. The diagnostic accuracy of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, prostate-specific antigen (PSA) and PSA density in prostate carcinoma. *Brit J Urol*. 1995; 76: 54-6
17. Albertsen PC, Nease R F, Potosky A L. Assessment of patient preferences among men with prostate cancer. *J Urol*. 1998; 159: 158-63
18. Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, Keller SD, Ware JE Jr. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *Urology*. 1997a; 49: 207-17
19. Albertsen P. Editorial: Unraveling the epidemiology of prostate cancer. *J Urol*. 1997b; 157: 2223-4
20. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localised prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 1995; 274: 626-31
21. Albertsen PC. Screening for prostate cancer is neither appropriate nor cost-effective. *Urol Clin North Am*. 1996; 23: 521-30
22. Alivizatos G, Deliveliotis C, Mitropoulos D, Raptides G, Louras G, Karayiannis A, Becopoulos T, Dimopoulos AM. Does free to total ratio of prostate-specific antigen alter decision-making on prostatic biopsy? *Urology*. 1996; 48: 71-5
23. Allhoff EP, Liedke SG, Gonnermann O, Stief CG, Jonas U, Schneider B. Efficient pathway for early detection of prostate cancer concluded from a 5-year prospective study. *World J Urol*. 1993; 11: 201-5
24. Altwein JE. Maximale Androgenblockade: Metaanalyse und kein Ende. *Aktuel Urol*. 1997a; 28: 129-32

25. Altwein J, Ekman P, Barry M, Biermann C, Carlsson P, Fossa S, Kiebert G, Kuchler T, McLeod D, Porter A, Steineck G. How is quality of life in prostate cancer patients influenced by modern treatment? The Wallenberg Symposium. *Urology*. 1997b; 49: 66-76
26. Altwein JE, Faul P, Rübber H. Beeinflusst eine abwartende Therapie Progression und Überleben beim Prostatakarzinom? *Urologe B*. 1994; 34: 159-64
27. American College of Physicians (ACP). Screening for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 1997; 126: 480-4
28. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37: 1035-41
29. Anderson GA, Lawson RK, Gottlieb MS. Quantitation of potentially undiagnosed incidental carcinoma of the prostate in patients treated non-surgically for benign prostatic hyperplasia. *Brit J Urol*. 1993; 72: 465-9
30. Anderson JR, Strickland D, Corbin D, Byrnes JA, Zweiback E. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urology*. 1995; 46: 54-7
31. Andersson L, Hagmar B, Ljung BM. Fine-needle-aspiration biopsy for diagnosis and follow-up of prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 1994; 162: 43-9
32. Andriole GL. Serum prostate-specific antigen: the most useful tumor marker. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 1205-7
33. Andriole GL, Catalona WJ. Using PSA to screen for prostate cancer. The Washington University experience. *Urol Clin North Am*. 1993; 20: 647-51
34. Andriole GL, Smith DS, Rao G. Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1994a; 152: 1858-60
35. Andriole GL, Catalona WJ. Prostate carcinoma. *Annual Rev Med*. 1994b; 45: 351-9
36. Andriole GL. Adjuvant therapy for prostate cancer patients at high risk of recurrence following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 1997; 32: 65-9
37. Andriole LG, Coplean DE, Mikkelsen DJ. Sonographic and pathological staging of patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1989; 142: 1259-61
38. Andruss CM, Dinella TJ, Macpherson DS. Effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen in a primary care setting (The Internal Clinic Research Consortium). *Arch Intern Med*. 1995; 155: 389-92
39. Anscher MS, Prosnitz LR. Transurethral resection of prostate prior to definitive irradiation for prostate cancer. Lack of correlation with treatment outcome. *Urology*. 1991; 38: 206-11
40. Arcangeli CG, Ornstein DK, Keetch DW, Andriole GL. Prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer. The United States experience. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 299-306
41. Arcangeli G, Micheli A, Arcangeli G. Definitive radiotherapy for localized prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 20: 439-46
42. Armenian HK, Lilienfeld AM, Diamond EL, Bross IDJ. Epidemiologic characteristics of patients with prostatic neoplasms. *Am J Epidemiol*. 1975; 102: 47-54
43. Atan A, Horn T, Hansen F, Jakobsen H, Hald T. Prostatic specific antigen and benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol*. 1996; 30: 299-302
44. Aus G, Hermansson CG, Hugosson J. Transrectal ultrasound examination of the prostate: complications and acceptance by patients. *Brit J Urol*. 1993; 71: 457-9
45. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Norlén L. Influence of benign prostatic hyperplasia, testosterone and age on serum levels of prostate specific antigen. *Scand J Urol Nephrol*. 1994a; 28: 379-84
46. Aus G. Prostate cancer. Mortality and morbidity after non-curative treatment with aspects on diagnosis and treatment. *Scand J Urol Nephrol*. 1994b; 167: 8-41
47. Aus G, Pileblad E, Hugosson J. Impact of competing mortality on the cancer-related mortality in localized prostate cancer. *Urology*. 1995a; 46: 672-5
48. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol*. 1995b; 154: 460-5
49. Aus G, Hugosson J. [Non-curative treatment of prostate carcinoma. Outcome in Goteborg]. *Urologe A*. 1996; 35: 449-53
50. Austin OJ, Valente S, Hasse LA, Kues JR. Determinants of prostate-specific antigen test use in prostate cancer screening by primary care physicians. *Arch Fam Med*. 1997; 6: 453-8

51. Australian Health Technology Advisory Committee. Prostate cancer screening. Canberra: Australian Government Publishing Service 1996
52. Auvinen A, Rietbergen JBW, Denis LJ, Schröder FH, Prorok PC. Prospective evaluation plan for randomised trials of prostate cancer screening. The International Prostate Cancer Screening Trial Evaluation Group. *J Med Screen.* 1996; 3: 97-104
53. Aziz DC, Barathur RB. Prostate-specific antigen and prostate volume: a meta-analysis of prostate cancer screening criteria. *J Clin Lab Anal.* 1993; 7: 283-92
54. Babaian RJ, Fritsche HA, Zhang Z, Zhang KH, Madyastha KR, Barnhill SD. Evaluation of Prostate-specific antigen index in the detection of prostate cancer: A preliminary report. *Urology.* 1998; 51: 132-6
55. Babaian RJ, Camps JL. The role of prostate-specific antigen as part of the diagnostic triad and as a guide when to perform a biopsy. *Cancer.* 1991; 68: 2060-3
56. Babaian RJ, Mettlin C, Kane R. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *Cancer.* 1992a; 69: 1195-200
57. Babaian RJ, Miyashita H, Evans RB, Ramirez EI. The distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: relationship to gland volume and age. *J Urol.* 1992b; 147: 837-40
58. Babaian RJ, Dinney CPN, Ramirez EI, Evans RB. Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best. *Urology.* 1993; 41: 421-5
59. Babaian RJ, Kojima M, Ramirez EI, Johnston D. Comparative analysis of prostate specific antigen and its indices in the detection of prostate cancer. *J Urol.* 1996; 156: 432-7
60. Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RC. Radiation therapy for localized disease. *Cancer.* 1993; 71 Suppl.: 939-52
61. Bagshaw MA, Cox RS, Hancock SL. Control of prostate cancer radiotherapy: long-term results. *J Urol.* 1994; 152: 1781-5
62. Bangma CH, Grobbee DE, Schröder FH. Volume adjustment for intermediate prostate-specific antigen values in a screening population. *Europ J Cancer.* 1995a; 31A: 12-4
63. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1726 men. *Urology.* 1995b; 46: 773-8
64. Bangma CH, Blijenberg BG, Schröder FH. Prostate-specific antigen: its clinical use and application in screening for prostate cancer. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995c; 55: 35-44
65. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific antigen ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology.* 1995d; 46: 779-84
66. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schröder FH. Free and total prostate-specific antigen in a screened population. *Brit J Urol.* 1997a; 79: 756-62
67. Bangma CH, Rietbergen JB W, Kranse R, Blijenberg BG, Petterson K, Schröder FH. The free-to-total prostate specific antigen ratio improves the specificity of prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urol.* 1997b; 157: 2191-6
68. Bangma CH, Rietbergen JB, Schroder FH. Prostate-specific antigen as a screening test. The Netherlands experience. *Urol Clin North Am.* 1997c; 24: 307-14
69. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 551-7
70. Baran GW, Golin AL, Bergsma CJ. Biologic aggressiveness of palpable and nonpalpable prostate cancer: assessment with endosonography. *Radiology.* 1991; 178: 201-6
71. Bare R, Hart L, McCullough DL. Correlation of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density with outcome of prostate biopsy. *Urology.* 1994; 43: 191-6
72. Baron E, Angrist A. Incidence of occult adenocarcinoma of the prostatic after fifty years of age. *Arch Pathol.* 1941; 32: 787-93
73. Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part I: Framing the debate. *Urology.* 1995a; 46: 2-13
74. Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II. Management strategies and outcomes. *Urology.* 1995b; 46: 277-89
75. Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. Should Medicare provide

- reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part IV: Estimating the risks and benefits of an early detection program. *Urology*. 1995c; 46: 445-61
76. Bartha R, Altwein JE. Prostatakarcinom in den Print-Medien. *Aktuel Urol*. 1997; 28: 1-3
 77. Bastacky SS, Walsh PC, Epstein JI. Needle biopsy associated tumor tracking of adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991; 145: 1003-7
 78. Batislam E, Arik AI, Karakoc A, Uygur MC, Germiyanoglu RK, Erol D. Effect of transurethral indwelling catheter on serum prostate-specific antigen level in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997; 49: 50-4
 79. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, Begin LR, Elhilali MM. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostatic carcinoma. *Urology*. 1994; 43: 44-52
 80. Beck JR, Kattan MW, Miles BJ. A critique of the decision analysis for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1994; 152: 1894-9
 81. Beduschi MC, Oesterling JE. Prostate-specific antigen density. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 323-32
 82. Begg CB. Methodological issues in studies of the treatment, diagnosis and etiology of prostate cancer. *Semin Oncol*. 1994; 21: 569-79
 83. Bennett CL, Chapman G, Elsteinn AS, Knight SJ, Nadler RB, Sharif R, Kuzel T. A comparison of perspectives on prostate cancer: Analysis of utility assessment of patients and physicians. *Eur Urol*. 1997a; 32: 86-8
 84. Bennett CL, Buchner DA, Ullman M. Approaches to prostate cancer by managed care organizations. *Urology*. 1997b; 50: 79-86
 85. Benoit RM, Naslund MJ. Detection of latent prostate cancer from routine screening: comparison with breast cancer screening. *Urology*. 1995; 46: 533-7
 86. Benoit RM, Naslund MJ. The socioeconomic implications of prostate-specific antigen screening. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 451-8
 87. Benson MC, Whang IS, Olsson CA. The use of prostate-specific-antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate-specific antigen. *J Urol*. 1992; 147: 817-21
 88. Benson MC, McMahon DJ, Cooner WH, Olsson CA. An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density. *World J Urol*. 1993; 11: 206-13
 89. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer*. 1994; 74: 1667-73
 90. Bentvelsen FM, Van DEN Ouden D. Prostate specific antigen in screening for recurrence following radical prostatectomy for localized prostatic cancer. *Brit J Urol*. 1993; 72: 88-91
 91. Berner A, Harvei S, Tretli S, Fossa SD, Nesland JM. Prostatic carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Br J Cancer*. 1994; 69: 924-30
 92. Bezzi M, Kressel HY, Allen KS. Prostatic carcinoma: staging with MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1988; 169: 339-46
 93. Björk T, Bjartell A, Abrahamsson PA. Alpha-1-Antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1994; 43: 427-34
 94. Blackwell KL, Bostwick DG, Myers RP. Combining prostate-specific antigen with cancer and gland volume to predict reliably pathological stage: the influence of prostate-specific-antigen cancer density. *J Urol*. 1994; 151: 1565-70
 95. Bluestein DL, Bostwick D, Bergstralh EJ. Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol*. 1994; 151: 1315-20
 96. Blute ML, Zincke H, Farrow GM. Long-term follow-up of young patients with stage-A adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1986; 136: 840-3
 97. Blute ML, Nativ O, Zincke H. Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol*. 1989; 142: 1262-5
 98. Boer R, deKoning HJ, Beemsterboer PMM, Warmerdam PG, Schroeder FH. A comparison of disease specific survival of patients who died of and who had newly diagnosed prostate cancer. *J Urol*. 1997; 157: 1768-72
 99. Bogdanowicz JAFT, Bentvelsen FM, Oosterom R, Schroeder FH. Evaluation of prostate-specific

- antigen and prostatic acid phosphatase in untreated prostatic carcinoma and BPH. *Scand J Urol Nephrol.* 1991; Suppl. 138: 97-103
100. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubios B. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *Mass Med Soc.* 1997; 295-300
 101. Borghede G, Karlsson J, Sullivan M. Quality of life in patients with prostatic cancer: Results from a Swedish population study. *J Urol.* 1997; 158: 1477-85
 102. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin.* 1993; 44: 7-26
 103. Borre M, Nerstrom B, Overgaard J. The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intent to cure. *Cancer.* 1997; 80: 917-28
 104. Bosch JL, Hop WC, Bangma CH, Kirkels WJ, Schroder FH. Prostate specific antigen in a community-based sample of men without prostate cancer: correlations with prostate volume, age, body mass index, and symptoms of prostatism. *Prostate.* 1995; 27: 241-9
 105. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer.* 1992; 70: 291-301
 106. Bostwick DG, Graham SD, Napalkow P. Staging of early prostate cancer: a proposed tumor volume based prognostic index. *Urology.* 1993; 41: 403-11
 107. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol.* 1995; 154: 1791-4
 108. Bostwick DG. Evaluating prostate needle biopsy: Therapeutic and prognostic importance. *CA Cancer J Clin.* 1997a; 47: 297-319
 109. Bostwick DG. Staging prostate cancer-1997: current methods and limitations. *Eur Urol.* 1997b; 32: 2-14
 110. Bouffieux C. Prostate cancer: to screen or not to screen? *Eur Urol.* 1997; 31: 2-4
 111. Braveman PA, Tarimo E. Screening in primary health care. WHO, 1994
 112. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB, Schifman R, Gaines JA. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol.* 1989; 92: 760-4
 113. Brawer MK. Prostate specific antigen. A review. *Acta Oncol.* 1991; 30: 161-8
 114. Brawer MK, Ploch NR, Bigler SA. Prostate cancer tumor location as predicted by digital rectal examination transferred to ultrasound and ultrasound-guided prostate needle biopsy. *J Cell Biochem.* 1992a; 16H: 74-7
 115. Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol.* 1992b; 147: 841-5
 116. Brawer MK, Aramburu EAG, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1993a; 150: 369-73
 117. Brawer MK, Beatie J, Wener MH, Vessella RL, Preston SD, Lange PH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol.* 1993b; 150: 106-9
 118. Brawer MK. How to use prostate-specific antigen in the early detection or screening for prostatic carcinoma. *CA Cancer J Clin.* 1995; 45: 148-64
 119. Brendler CB. Characteristics of prostate cancer found with early detection regimens. *Urology.* 1995; 46: 71-6
 120. Breslow N, Chan CW, Dhom G. Latent carcinoma of prostate autopsy in seven areas. *Int J Cancer.* 1977; 20: 680-8
 121. Brett AS. The mammography and prostate-specific antigen controversies: implications for patient-physician encounters and public policy. *J Gen Intern Med.* 1995; 10: 266-70
 122. Bretton PR, Evans WP, Borden JD. The use of prostate specific antigen density to improve the sensitivity of prostate specific antigen in detecting prostate carcinoma. *Cancer.* 1994a; 74: 2991-5
 123. Bretton PR. Prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening for prostate cancer: a community-based study. *South Med J.* 1994b; 87: 720-3
 124. Brewster SF, Kemple T, MacIver AG, Astley JP, Gingell JC. The Bristol prostate cancer pilot screening study - a 3-year follow-up. *Brit J Urol.* 1994; 74: 556-8
 125. Byar DP, Corle DK. VACURG randomised trial of radical prostatectomy for stages I and II prostatic cancer: Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. *Urology.* 1981; 17 Suppl.: 7-11
 126. Cadeddu JA, Pearson JD, Partin AW. Relationship between changes in prostate-specific antigen

- and prognosis of prostate cancer. *Urology*. 1993; 42: 383-9
127. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1991 update: 3. secondary prevention of prostate cancer. *Can Med Assoc J*. 1991; 145: 413-28
 128. Cantor SB, Spann SJ, Volk RJ, Cardenas MP, Warren MM. Prostate cancer screening: a decision analysis. *J Fam Pract*. 1995; 41: 33-41
 129. Carlin BI, Resnick MI. Anatomic approach to radical perineal prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 1995; 22: 461-73
 130. Carter BC, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *J Am Med Assoc*. 1992; 267: 2215-20
 131. Carter BS, Carter HB, Isaacs JT. Epidemiologic evidence regarding predisposing factors to prostate cancer. *Prostate*. 1990; 16: 187-97
 132. Carter BS, Bova GS, Beaty TH. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol*. 1993; 150: 797-802
 133. Carter HB, Riehle RA, Koizumi JH. Fine needle aspiration of the abnormal prostate: a cytohistological correlation. *J Urol*. 1986; 135: 294-8
 134. Carter HB, Brem RF, Tempany CM. Nonpalpable prostate cancer: detection with MR Imaging. *Radiology*. 1991; 178: 523-5
 135. Carter HB, Pearson JD. PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am*. 1993; 20: 665-70
 136. Carter HB, Pearson JD. Evaluation of changes in PSA in the management of men with prostate cancer. *Semin Oncol*. 1994; 21: 554-9
 137. Carter HB, Epstein JL, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 1997a; 277: 1456-60
 138. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 1997b; 24: 333-8
 139. Carter HB, Sauvageot J, Walsh PC, Epstein JI. Prospective evaluation of men with stage T1C adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997c; 157: 2206-9
 140. Catalona WJ, Biggs SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol*. 1990; 143: 538-44
 141. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1156-61
 142. Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1993a; 150: 905-7
 143. Catalona WJ. Screening for prostatic cancer: enthusiasm. *Urology*. 1993b; 42: 113-5
 144. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *J Am Med Assoc*. 1993c; 270: 948-54
 145. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994a; 151: 1283-90
 146. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994b; 152: 2031-6
 147. Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med*. 1994c; 15: 996-1004
 148. Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumour recurrence rates after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1994d; 152: 1837-42
 149. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, Richie JP, Ahmann FR, Flanigan RC, Dekernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. 1994e; 152: 2037-42
 150. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation

- of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *J Am Med Assoc.* 1995a; 274: 1214-20
151. Catalona WJ. Surgical management of prostate cancer. *Cancer.* 1995b; 75 Supplement 7: 1903-8
152. Catalona WJ. Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA): a review. *Prostate Suppl.* 1996; 7 Suppl.: 64-9
153. 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. *J Am Med Assoc.* 1997a; 277: 1452-5
154. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol.* 1997b; 158: 2162-7
155. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, Ross SD. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology.* 1997; 49: 71-8
156. Cerhan JR, Torner JC, Lynch CE, Rubenstein LM, Lemke JH, Cohen M, Lubaroff DM, Wallace RB. Association of smoking, body mass, and physical activity with risk of prostate cancer in the Iowa 65+ Rural Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 1997; 8: 229-38
157. Chabner BA, Haluska FG, Talcott JA. Screening strategies for cancer: Implications and results. *J Am Med Assoc.* 1997; 277: 1475-6
158. Chadwick DJ, Kemple T, Astley JP, MacIver AG, Gillatt DA, Abrams P, Gingell JC. Pilot study of screening for prostate cancer in general practice. *Lancet.* 1991; 338: 613-6
159. Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J. Report prepared for the Health Technology Assessment Panel of the NHS Executive on the diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales. *Brit J Urol.* 1997; 79: 1-32
160. Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JE. Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: a monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clinical Chem.* 1987; 33: 1916-20
161. Chancellor MB, VanAppledorn CA. Value of transrectal prostate ultrasonography pre-transurethral prostatectomy in screening for occult prostate carcinoma. *Urology.* 1993; 41: 590-3
162. Chang CP, Chang YH, Hung C, Chen MT, Chang LS. Incidental adenocarcinoma of the prostate: a retrospective analysis. *Eur Urol.* 1991; 20: 282-6
163. Chelsky MJ, Schnall MD, Seidmon EJ. Use of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. *J Urol.* 1993; 150: 391-5
164. Chen YT, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TF. Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer. *Urology.* 1996; 47: 518-24
165. Chen Z, Chen H, Stamey TA. Prostate specific antigen in benign prostatic hyperplasia: Purification and characterization. *J Urol.* 1997; 157: 2166-70
166. Cheng WS, Frydenberg M, Bergstralh EJ. Radical prostatectomy for pathologic stage C prostate cancer: influence of pathologic variables and adjuvant treatment on disease outcome. *Urology.* 1993; 42: 283-91
167. Cher ML, Carroll PR. Screening for prostate cancer. *West J Med.* 1995; 162: 235-42
168. Chisholm GD. Prostate cancer screening: accepting the consequences of PSA testing (editorial). *Brit J Urol.* 1993; 71: 375-7
169. Chisholm GD, Carne SJ, Fitzpatrick JM, George NJR, Gingell JC, Keen JW, Kirby RS, Kirk D, O'Donoghue EPN, Peeling WB, Shearer RJ, Williams GB. Prostate disease: management options for the primary healthcare team. Report of a working party of the British Prostate Group. *Postgrad Med J.* 1995; 71: 136-42
170. Chodak GW, Bibbo M, Straus FH. Transrectal aspiration biopsy versus transperineal core biopsy for the diagnosis of carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1984a; 102: 480-2
171. Chodak GW, Schoenberg HW. Early detection of prostatic cancer by routine screening. *J Am Med Assoc.* 1984b; 252: 3261-4
172. Chodak GW, Wald V, Parmer E, Watanabe H, Ohe H, Saitoh M. Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostatic cancer. *J Urol.* 1986; 135: 951-4
173. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol.* 1989a; 141: 1136-8
174. Chodak GW. Early detection and screening for prostatic cancer. *Urology.* 1989b; 349: 10-12

175. Chodak GW. Questioning the value of screening for prostate cancer in asymptomatic men. Editorial. *Urology* . 1993a; 42: 116-8
176. Chodak GW. Screening and early detection of prostate cancer. *Cancer*. 1993b; 71: 981-3
177. Chodak GW. Screening for prostate cancer in 1993: is it appropriate or not? *Semin Urol*. 1993c; xi: 47-9
178. Chodak GW. The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. *J Urol*. 1994a; 152: 1766-8
179. Chodak GW. The role of conservative management in localized prostate cancer. *Cancer*. 1994b; 74: 2178-81
180. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 1994c; 330: 242-8
181. Chodak GW. Screening for prostate cancer: the debate continues. *J Am Med Assoc*. 1994d; 272: 813-4
182. Christensson A, Bjork T, Nilsson O. Serum prostate specific antigen complexed to alpha1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*. 1993; 150: 100-5
183. Chu TM. Prostate-specific antigen in screening of prostate cancer. *J Clin Lab Anal* . 1994; 8: 323-6
184. Chybowski FM, Bergstralh EJ, Oesterling E. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*. 1992; 148: 83-6
185. Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Santoni R. Reliability of volume or age-adjusted prostate specific antigen to improve diagnostic accuracy. *Int J Biol Markers*. 1995; 10: 226-8
186. Clements RC, Griffiths GJ, Peeling WB, Roberts EE, Evans KT. How accurate is the index finger? A comparison of digital and ultrasound examination of the prostatic nodule. 1988; 39: 87-9
187. Clements R, Penney MD, Etherington RJ, Griffiths GJ, Hughes H, Peeling WB. Volume of normal prostate, of prostate cancer, and of benign prostatic hyperplasia: are correlations with prostate specific antigen clinically useful? *Prostate Suppl*. 1992a; Suppl. 4: 51-7
188. Clements R, Etherington JR, Griffiths GJ, Peeling WB, Hughes H, Penney MD. Inter-relation between measurement of serum prostatic specific antigen and transrectal ultrasound in the diagnosis of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer. *Brit J Urol*. 1992b; 70: 183-7
189. Clements R, Griffiths GJ, Peeling. Staging prostatic cancer. *Clinical Radiol*. 1992c; 150: 225-31
190. Clements R. Has ultrasonography a role in screening for prostatic cancer? *Eur Radiol*. 1997; 7: 217-23
191. Cole HM. Diagnostic and therapeutic technology assessment (DATTA). Transrectal ultrasonography in prostate cancer. *J Am Med Assoc*. 1988; 259: 2757-9
192. Coleman CN, Beard CJ, Kanthoff PW. Rate of relapse following treatment for localized prostate cancer: a critical analysis of retrospective reports. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 28: 303-13
193. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part II: Early detection strategies. *Urology*. 1995; 46: 125-41
194. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer-part I: Prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med*. 1997a; 126: 394-406
195. Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Fahs MC, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part II: Estimating the risks, benefits, and costs. *Ann Intern Med*. 1997b; 126: 468-79
196. Collins GN, Lee RJ, McKelvie GB, Rogers ACN, Hehir M. Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate. *Brit J Urol*. 1993; 71: 445-50
197. Collins GN, Martin PJ, Wynn-Davies A, Brooman PJ, O'Reilly PH. The effect of digital rectal examination, flexible cystoscopy and prostatic biopsy on free and total prostate specific antigen, and the free-to-total prostate specific antigen ration in clinical practice. *J Urol*. 1997; 157: 1744-7
198. Collins MM, Ransohoff DF, Barry MJ. Early detection of prostate cancer: Serendipity strikes again. *J Am Med Assoc*. 1997a; 278: 1516-9
199. Collins MM, Fletcher RH. Research questions concerning prostate cancer screening. *Cancer Causes Control*. 1997b; 8: 668-71
200. Connolly J, Shinohara K, Presti J, Carroll P. Prostate-specific antigen after cryosurgical ablation of the prostate: Defining the appropriate response. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 415-20
201. Conseil d'évaluation des technologies de la sante du Quebec (CETS). Screening for cancer of

- the prostate: an evaluation of benefits, unwanted health effects and costs. Montreal: CETS, 1995
202. Cookson MS, Floyd MK, Ball TP Jr, Miller EK, Sarosdy MF. The lack of predictive value of prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995; 154: 1070-3
 203. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Bass RB, Terry WJ. Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer. *J Urol.* 1988; 139: 758-61
 204. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Bass RB Jr, Terry WJ, Igel TC. Coordination of urosonography and prostate-specific antigen in the diagnosis of nonpalpable prostate cancer. *J Endourol.* 1989; 3: 193-9
 205. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd D. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol.* 1990; 143: 1146-54
 206. Corder EH, Chute CG, Guess HA, Beard CM, O'Fallon WM, Lieber MM. Prostate cancer in Rochester, Minnesota (USA), from 1935 to 1989: increases in incidence related to more complete ascertainment. *Cancer Causes Control.* 1994; 5: 207-14
 207. Corral DA, Bahanson RB. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol.* 1994; 151: 1326-9
 208. Cowen ME, Kattan MW, Miles BJ. A national survey of attitudes regarding participation in prostate carcinoma testing. *Cancer.* 1996; 78: 1952-7
 209. Crawford ED. Prostate Cancer Awareness Week: September 22 to 28, 1997. *Ca Cancer J Clin.* 1997a; 47: 288-96
 210. Crawford ED, Bennett CL, Stone NN, Knight SJ, DeAntoni E, Sharp L, Garnick MB, Porterfield HA. Comparison of perspectives on prostate cancer: Analyses of survey data. *Urology.* 1997b; 50: 366-72
 211. Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, Drago J, Resnick MI, Chodak GW, Gomella LG, Austenfeld M, Stone NN, Miles BJ, Thomson R. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *J Am Med Assoc.* 1992; 267: 2227-8
 212. Crawford ED, DeAntoni EP. PSA as a screening test for prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1993; 20: 637-46
 213. Crawford ED. Changing concepts in the management of advanced prostate cancer. *Urology.* 1994; 44: 67-74
 214. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. *Urology.* 1996; 47: 863-9
 215. Critz FA, Tarlton RS, Hollyday. Prostate specific antigen-monitored combination radiotherapy for patients with prostate cancer. *Cancer.* 1995; 75: 2383-91
 216. Cupp MR, Bostwick DG, Myers RP. The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis. *J Urol.* 1995; 153: 1543-8
 217. Czaja R, McFall SL, Warnecke RB. Preferences of community physicians for cancer screening guidelines. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 602-8
 218. Dähnert WF, Hamper UM, Eggleston JC. Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma. *Radiology.* 1986; 158: 97-102
 219. Dalkin BL, Ahmann FR, Koop JB. Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma. *J Urol.* 1993; 150: 1837-9
 220. Dalkin BL, Ahmann FR, Kopp JB, Catalona WJ, Ratliff TL, Hudson MA, Richie JP, Scardino PT, Flanigan RC, Dekernion JB, Waters WB, Kavoussi LR, MacFarlane MT. Derivation and application of upper limits for prostate specific antigen in men aged 50-74 years with no clinical evidence of prostatic carcinoma. *Brit J Urol.* 1995; 76: 346-50
 221. Damber JE, Gronberg H. [Mortality due to prostatic carcinoma in northern Sweden]. *Urologe A.* 1996; 35: 443-5
 222. D'Amico AV. What is the optimal patient selection for combined androgen ablative and radiation therapy? The role of combined modality staging. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996; 10: 643-51
 223. D'Amico AV, Whittington R, Schultz D, Malkowicz B, Tomaszewski JE, Wein A. Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1997; 158: 1422-6

224. Danella JF, DeKerninon JG, Smith RB. The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: implications for laprascopic lymph node dissection. *J Urol*. 1993; 149: 1488-91
225. Daneshgari F, Taylor GD, Miller GJ. Computer simulation of the probability of detecting low volume carcinoma of the prostate with six random systematic core biopsies. *Urology*. 1995; 45: 604-9
226. Daniels GF, McNeal JE, Stamey TA. Predictive value of contralateral biopsies in palpable prostate cancer. *J Urol*. 1992; 147: 870-4
227. Davies AH, Lydford Davis H, Durrant KD, Fellows GJ. External-beam radiation for carcinoma of the prostate. *Eur Urol*. 1990; 18: 117-9
228. De Biasi F, Londero D, Vanuzzo D, Pilotto L, Praturlon S, Guerra UP. Is serum PSA measurement a good test for early diagnosis of prostate cancer? Results of a pilot study and cost analysis. *Int J Biol Markers*. 1996a; 11: 18-23
229. De Biasi F, Londero D, Praturlon S, Di Donna A, Feruglio GA, Guerra UP. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in a case-control study. *Eur Urol*. 1996b; 29: 184-8
230. De la Rosette JJMCH, Giesen RJB, Huynen AL, Aarnink RG, Debruyne FMJ, Wijkstra H. Computerized analysis of transrectal ultrasonography images in the detection of prostate carcinoma. *Brit J Urol*. 1995; 75: 485-91
231. DeAntoni EP. Screening strategies: a clinical perspective. *Cancer Surv*. 1995; 23: 99-114
232. DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, Ross CA, Berger ER, McLeod DG, Staggers F, Stone NN. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology*. 1996; 48: 234-9
233. Dearnaley DP. Cancer of the prostate. *Br Med J*. 1994; 308: 780-4
234. Dearnaley DP, Melia J. Early prostate cancer-to treat or not to treat? [comment]. *Lancet*. 1997; 349: 892-3
235. DeLasMorenas A, Siroky MB, Merriam J. Prostatic adenocarcinoma: reproducibility and correlation with clinical stages of four grading systems. *Hum Pathol*. 1988; 19: 595-7
236. Deliveliotis CH, Alivizatos G, Karayiannis A. The value of prostate specific antigen in the early diagnosis of prostatic cancer: a Greek view. *Brit J Urol*. 1995; 75: 637-41
237. Demark-Wahnefried W, Catoe KE, Paskett E. Characteristics of men reporting for prostate cancer screening. *Urology*. 1993; 42: 269-75
238. Demark-Wahnefried W, Strigo T, Catoe K, Conaway M, Brunetti M, Rimer BK, Robertson CN. Knowledge, beliefs, and prior screening behavior among blacks and whites reporting for prostate cancer screening. *Urology*. 1995; 46: 346-51
239. Demers RY, Swanson GM, Weiss LK, Kau TY. Increasing incidence of cancer of the prostate - the experience of black and white men in the Detroit Metropolitan Area. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1211-6
240. Denis LJ. To screen or not to screen? Prostate. 1992; Suppl. 4: 63-70
241. Denis LJ, Murphy GP, Schröder FH. Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer*. 1995; 75: 1187-207
242. Denmeade SR, Isaacs JT. Prostate cancer: Where are we and where are we going? *Brit J Urol*. 1997; 79: 2-7
243. Desch CE, Penberthy L, Newschaffer CJ, Hillner BE, Whittemore M, McClish D, Smith TJ, Retchin SM. Factors that determine the treatment for local and regional prostate cancer. *Med Care*. 1996; 34: pp 152-62
244. Desmond PM, Clark J, Thompson IM, Zeidman EJ, Mueller EJ. Morbidity with contemporary prostate biopsy. *J Urol*. 1993; 150: 1425-6
245. Devonec M, Fendler JP, Monsallier M. The significance of the prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *J Urol*. 1990; 143: 316-9
246. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 1997a; 24: 275-82
247. Diamandis EP. New diagnostic applications of prostate-specific antigen. *Brit J Urol*. 1997b; 79: 87-91
248. Diaz F, Morell M, Rojo G. Usefulness of PSA density and PSA excess in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. *Int J Biol Markers*. 1996; 11: 12-7
249. Dijkman GA, Debruyne FMJ. Epidemiology of prostate cancer. *Eur Urol*. 1996; 30: 281-95

250. Dilliogluligil O, Miles BJ, Scardino PT. Current controversies in the management of localized prostate cancer. *Eur Urol.* 1995; 28: 85-101
251. Dilliogluligil Ö, Leibmann BD, Kattan MW, Seale-Hawkins C, Wheeler TM, Scardino PT. Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1997; 50: 93-9
252. Dillman RO, Williams T. Value of prostate cancer screening in a comprehensive community cancer center. *Cancer Invest.* 1994; 12: 456-62
253. Dornbos JF, Hussey DH, Robinson RA. Results of radical perineal prostatectomy with adjuvant brachytherapy. *Radiology.* 1992; 184: 333-9
254. Drago JR, Nebitt JA, Badalament RA. Use of transrectal ultrasound in detection of prostatic carcinoma: a preliminary report. *J Surg Oncol.* 1989a; 41: 274-7
255. Drago JR, Nesbitt JA, Badalament RA. Radical nerve-sparing prostatectomy: the first 30 patients treated with epidural anesthesia. *J Surg Oncol.* 1989b; 40: 182-4
256. Drago JR, York JP. Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasound in predicting the probability of cancer. *J Surg Oncol.* 1992; 49: 172-5
257. Dreicer R, Cooper CS, Williams RD. Management of prostate and bladder cancer in the elderly. *Urol Clin North Am.* 1996; 23: 87-97
258. Duffy MJ. PSA as a marker for prostate cancer: a critical review. *Ann Clin Biochem.* 1996; 33: 511-9
259. Duncan W, Warde P, Catton CN. Carcinoma of the prostate: results of radical radiotherapy (1970-1985). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 26: 203-10
260. Dyke CH, Toi A, Sweet JM. Value of random US-guided transrectal prostate biopsy. *Radiology.* 1990; 176: 345-9
261. Earle C, Heberer PC. A reader's guide to the evaluation of screening studies. *Postgrad Med J.* 1996; 72: 77-83
262. Eble JN, Angermeier PA. The role of fine needle aspiration and needle core biopsies in the diagnosis of primary prostatic cancer. *Human Pathology.* 1992; 23: 249-57
263. Edwards CN, Steinthorsson E, Nicholson D. An autopsy study of latent prostatic cancer. *Cancer.* 1953; 6: 531-54
264. Egawa S, Suyama K, Ohori M, Kawakami T, Kuwao S, Hirokado K, Hirano S, Yokoyama E, Uchida T, Koshihara K. Early detection of prostate cancer. Results of a prostate specific antigen-based detection program in Japan. *Cancer.* 1995; 76: 463-72
265. Ekman P. Predicting pelvic lymph node involvement in patients with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 1997; 32: 60-4
266. Elder JS, Jewett HJ, Walsh PC. Radical perineal prostatectomy for clinical stage-B2 carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1982; 127: 704-6
267. El-Galley RE, Petros JA, Sanders WH, Keane TE, Galloway NT, Cooner WH, Graham SD Jr. Normal range prostate-specific antigen versus age-specific prostate-specific antigen in screening prostate adenocarcinoma. *Urology.* 1995; 46: 200-4
268. El-Galley RES, Howard GCW, Hawkyard S, Klys H, Kerr GR, Duncan W, Chisholm GD, Fowler JW. Radical radiotherapy for localized adenocarcinoma of the prostate. A report of 191 cases. *Brit J Urol.* 1995; 75: 38-43
269. Ellis WJ, Brawer MK. PSA in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. *Urol Clin North Am.* 1993; 20: 621-5
270. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol.* 1994; 152: 1520-5
271. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. *Urology.* 1992; 40: 346-50
272. Ennis RD, Peschel RE. Radiotherapy for prostate cancer. Long-term results and implications for future advances. *Cancer.* 1993; 72: 2644-50
273. Epstein BE, Hanks GE. Prostate cancer: evaluation and radiotherapeutic management. *CA Cancer J Clin.* 1992; 42: 223-40
274. Epstein JI, Paull G, Eggleston JC. Prognosis of untreated stage-A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended follow-up. *J Urol.* 1986; 136: 837-9
275. Epstein JL. Discrepancies between findings suspicious for prostate cancer at rectal examination

- and benign biopsy findings. *Radiology*. 1993a; 189: 657-8
276. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term follow-up. *J Urol*. 1993b; 150: 135-41
277. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer*. 1993c; 71: 3582-93
278. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection. *J Urol*. 1994; 152: 1721-9
279. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol*. 1995; 26: 223-9
280. Espana F, Martinez M, Royo M, Vera CD, Estelles A, Aznar J, JimenezCruz JF. Reference ranges for the concentrations of total and complexed plasma prostate-specific antigen and their ratio in patients with benign prostate hyperplasia. *Eur Urol*. 1997; 32: 268-72
281. Etzioni R, Shen Y, Petteway JC, Brawer MK. Age-specific prostate-specific antigen: a reassessment. *Prostate Suppl*. 1996; 7 Suppl.: 70-77
282. Fair WR, Israeli RS, Heston WDW. Prostate-specific membrane antigen. *Prostate*. 1997a; 32: 140-8
283. Fair W R, Fleshner N E, Heston W. Cancer of the prostate: A nutritional disease? *Urology*. 1997b; 50: 840-8
284. Faul P. Screening for prostate cancer: German view. *Curr Opin Urol*. 1993; 3: 368-72
285. Feigl P, Blumenstein B, Thompson I, Crowley J, Wolf M, Kramer BS, Coltman CA Jr, Brawley OW, Ford LG. Design of the prostate cancer prevention trial (PCPT). *Control Clin Trials*. 1995; 16: 150-
286. Feneley MR, Kirby MG, McNicholas T, McLean A, Webb JA, Kirby RS. Screening in general practice. *Cancer Surv*. 1995; 23: 115-25
287. Fincham SM, Hill GB, Hanson J, Wijayasinghe C. Epidemiology of prostatic cancer: a case-control study. *Prostate*. 1990; 17: 189-206
288. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP. Success rate of digital rectal examination (DRE) and transrectal ultrasonography (TRUS) in localized prostate cancer. *J Urol*. 1993; 149: 288a-
289. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localized prostate cancer. *J Urol*. 1994; 152: 1506-9
290. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. Prostate Patient Outcomes Research Team. *J Am Med Assoc*. 1993; 269: 2650-8
291. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictors of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol*. 1997; 158: 505-8
292. Flood AB, Wennberg JE, Nease RF, Fowler FJ, Ding J, Hynes LM. The importance of patient preference in the decision to screen for prostate cancer. *J Gen Intern Med*. 1996; 11: 342-9
293. Fogarty KT, Arger PH, Shibutani Y. Follow-up of benign hypoechoic peripheral zone lesions of the prostate gland: US characteristics and cancer prevalence. *Radiology*. 1994; 191: 69-74
294. Forman JD, Oppenheim T, Liu H. Frequency of residual neoplasm in the prostate following three-dimensional conformal radiotherapy. *Prostate*. 1993; 23: 235-43
295. Fossa SD. Quality of life after palliative radiotherapy in patients with hormone -resistant prostate cancer: single institution experience. *Brit J Urol*. 1994; 74: 345-51
296. Fournier GR, Narayan P. Re-evaluation of the need for pelvic lymphadenectomy in low grade prostate cancer. *Brit J Urol*. 1993; 72: 484-8
297. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Roman A, Wasson J, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy: the National Medicare experience: 1988-1990 (updated June 1993). *Urology*. 1993; 42: 622-9
298. Fowler FJ Jr, Wasson J, Barry MJ, Roman A, Lu-Yao G, Wennberg J. Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life: results from a Medicare survey. *Urology*. 1995; 45: 1007-15
299. Fowler JE, Mills SE. Operable prostatic carcinoma: correlation among clinical stage and pathological stage. Gleason histological score and early disease-free survival. *J Urol*. 1985; 133: 49-52
300. Fowler JE, Braswell NT, Prandey P. Experience with radical prostatectomy and radiotherapy for localized prostate cancer at a veterans affairs medical centre. *J Urol*. 1995; 153: 1026-31
301. Fowler JE, Pandey P, Bigler SA, Yee DT, Kolski JM. Trends in diagnosis of stage T1A-B prostate

- cancer. *J Urol.* 1997; 158: 1849-52
302. Fowler JE Jr, Terrell FL, Renfore DL. Co-morbidities and survival of men with localized prostate cancer treated with surgery or radiation therapy. *J Urol.* 1996; 156: 1714-8
303. Franks LM. Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol.* 1954; 68: 603-16
304. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol.* 1992; 147: 888-90
305. Freid RM, Davis NS, Weiss GH. Prostate cancer screening and management. *Med Clin North Am.* 1997; 81: 801-22
306. Friedman GD, Hiatt RA, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *Lancet.* 1991; 337: 1526-9
307. Frohmüller RG, Theiss M. Long-term results of radical prostatectomy. *Europ Urol*
308. 1995; 19: 279-83
309. Frydenberg M, Stricker PD, Kaye KW. Prostate cancer diagnosis and management. *Lancet.* 1997; 349: 1681-7
310. Gann PH, Hennekens CH, Grodstein F. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 281-6
311. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *J Am Med Assoc.* 1995; 273: 289-94
312. Gann PH. Prostate-specific antigen screening for prostate cancer: Issues involving test validity. *Endocrine - Related Cancer.* 1996; 3: 179-89
313. Gao X, Porter AT, Grignon DJ, Pontes JE, Honn KV. Diagnostic and prognostic markers for human prostate cancer. *Prostate.* 1997; 31: 264-81
314. Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 804-18
315. Garnick MB. The dilemmas of prostate cancer. *Sci Am.* 1994; 270: 52-59
316. Garnick MB, Fair WR. First International Conference on neoadjuvant hormonal therapy of prostate cancer: overview consensus statement. *Urology.* 1997; 49: 1-4
317. Garraway WM, Alexander FE. Prostate disease: Epidemiology, natural history and demographic shifts. *Brit J Urol.* 1997; 79: 3-8
318. Gee WF, Holtgrewe HL, Albertsen PC, Litwin MS, Manyak MJ, O'Leary MP, Painter MR. Practice trends in the diagnosis and management of prostate cancer in the United States. *J Urol.* 1995; 154: 207-8
319. George NJ. Natural history of localised prostatic cancer managed by conservative therapy alone. *Lancet.* 1988; 1: 494-7
320. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 329-35
321. Gerber GS, Thompson IM, Thisted R, Chodak GW. Disease-specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *J Am Med Assoc.* 1993; 269: 61-4
322. Getty DJ, Seltzer SE, Tempany CMC, Pickett RM, Swets JA, McNeil BJ. Prostate cancer: Relative effects of demographic, clinical, histologic, and MR imaging variables on the accuracy of staging. *Radiology.* 1997; 204: 471-9
323. Gibbons RP, Correa RJ, Brannen GE. Total prostatectomy for localized prostate cancer. *J Urol.* 1984; 131: 73-6
324. Gibbons RP, Correa RJ, Brannen GE. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term results. *J Urol.* 1989; 141: 564-6
325. Gillatt, D, Reynard JM. What is the 'normal range' for prostate-specific antigen? Use of a receiver operating characteristic curve to evaluate a serum marker. *Brit J Urol.* 1995; 75: 341-6
326. Gilliland FD, Welsh DJ, Hoffmann RM, Key CR. Rapid rise and subsequent decline in prostate cancer incidence rates for New Mexico, 1989-93. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995a; 4: 797-800
327. Gilliland FD, Key CR. Male genital cancers. *Cancer.* 1995b; 75 Supplement: 295-315
328. Gion M, Mione R, Barioli P, Dittadi R. Dynamic use of tumor markers, rationale-clinical applications and pitfalls. *Anticancer Res.* 1996; 16: 2279-84
329. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE. A retrospective cohort study of vastectomy and prostate cancer in U.S. men. *J Am Med Assoc.* 1992; 269: 878-82

330. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1571-9
331. Giovannucci E. How is individual risk for prostate cancer assessed? *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996; 10: 537-48
332. Giovannucci E. Epidemiologic characteristics of prostate cancer. *Cancer.* 1995; 75: 1766-77
333. Götz KH, Bartha R, Buchelt L, Altwein JE. Langzeiterfahrungen nach Hochvolt-Therapie des Prostatakarzinoms. *Aktuel Urol.* 1997; 28: 144-50
334. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE. Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *J Urol.* 1994; 152: 1905-9
335. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Hayes RB, Cornett JE. The prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial of the National Cancer Institute. *Cancer.* 1995; 75: 1869-73
336. Gohji K, Nomi M, Kizaki T, Morisue K, Okamoto M, Takenaka A, Fujii A. An assessment of the usefulness of serum prostate-specific antigen level and cancer volume in biopsy specimens to predict the extent of prostate cancer. *Brit J Urol.* 1997; 79: 602-7
337. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MAS, Mador D, Fradet Y, Barkin J, Chin J, Paquin JM, Bullock MJ, Laplante S. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. *J Urol.* 1996; 156: 873-7
338. Gomella LB, Godwin BW Jr. Commentary on Apoptosis and benign prostatic hypertrophy. *J Urol.* 1997a; 158: 2-3
339. Gomella LG, Raj GV, Moreno JG. Reverse transcriptase polymerase chain reaction for prostate specific antigen in the management of prostate cancer. *J Urol.* 1997b; 158: 326-37
340. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J Urol.* 1996; 156: 1059-63
341. Gottfried HW, Kleinschmidt K, Flohr P, Miller K, Hautmann R. PSA-Volumenquotient: Ein zusätzlicher Parameter in der Diagnostik des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. *Urologe A.* 1993; 32: 455-9
342. Gottlieb RH, Mooney C, Mushlin AI, Rubens DJ, Fultz PJ. The prostate: decreasing cost-effectiveness of biopsy with advancing age. *Invest Radiol.* 1996; 31: 84-90
343. Graham SD. Critical assessment of prostate cancer staging. *Cancer.* 1992; 70: 269-74
344. Graham SD. Screening for prostate cancer. *Cancer.* 1994; 74: 3077-9
345. Graversen PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stage I and II prostatic cancer. *Urology.* 1990; 36: 493-8
346. Graves H. Standardization of immunoassays for prostate-specific antigen. *Cancer.* 1993; 72: 3141-4
347. Graves HCB, Wehner N, Stamey TA. Comparison of a polyclonal and monoclonal immunoassays for PSA: need for an international antigen standard. *J Urol.* 1990; 144: 1516-21
348. Green CJ, Hadorn D, Bassett K, Kazanjian A. Prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer. Vancouver: British Columbia Office of Health Technology Assessment, 1993.
349. Green N, Treible D, Wallack H. Prostate cancer: post-irradiation incontinence. *J Urol.* 1990; 144: 307-9
350. Green N, Treible D, Wallack H. Prostate cancer- the impact of irradiation on urinary outlet obstruction. *Brit J Urol.* 1992; 70: 310-3
351. Greenwald HP, Henke CJ. HMO membership, treatment, and mortality risk among prostatic cancer patients. *Am J Public Health.* 1992; 82: 1099-104
352. Greenwald P, Kirmss V, Polan AK, Dick VS. Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia. *J Natl Cancer Inst.* 1974; 53: 335-40
353. Greskovich FJ, Zagars GK, Sherman NE. Complications following external beam radiotherapy for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy. *J Urol.* 1991; 146: 798-802
354. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H, Sylvester J, Clarke D. Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996; 10: 653-73
355. Grönberg H, Damber JE, Iselius L. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol.* 1997; 146: 552-7

356. Grups JW. Langzeitergebnisse der radikalen Prostatektomie. *Urologe A*. 1988; 27: 348-51
357. Guess HA. Is vasectomy a risk factor for prostate cancer? *Europ J Cancer*. 1993; 29a: 1055-60
358. Guess HA, Friedman GD, Sadler MC, Stanczyk FZ, Vogelmann JH, Imperato-McGinley J, Lobo RA, Orentreich N. 5 alpha-reductase activity and prostate cancer: A case-control study using stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997; 6: 21-4
359. Guinan P, Bhatti R, Ray P. An evaluation of prostate specific antigen in prostatic cancer. *J Urol*. 1987; 137: 686-9
360. Gustafsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: A study of a randomly selected population of 2,400 men. *J Urol*. 1992; 148: 1827-31
361. Gustafsson O, Theorell T, Norming U. Psychological reactions in men screened for prostate cancer. 1995a; 75: 631-6
362. Gustafsson O, Carlsson P, Norming U, Nyman CR, Svensson H. Cost-effectiveness analysis in early detection of prostate cancer: an evaluation of six screening strategies in a randomly selected population of 2,400 men. *Prostate*. 1995b; 26: 299-309
363. Guthman DA, Bergstralh EJ, Wilson TM. Biopsy-proved prostate cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal examination and elevated serum prostate-specific antigen level. *Urology*. 1993; 42: 150-4
364. Haapiainen R. Latent (pT0) prostatic carcinoma - a retrospective study of frequency and natural history. *Ann Chir Gynaecol*. 1986; 75: 172-6
365. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *Ca Cancer J Clin*. 1997; 47: 273-87
366. Haese A, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland E, Huland H. Prostatic volume and ratio of free-to-total prostate specific antigen in patients with prostatic cancer or benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1997; 158: 2188-92
367. Hall MC, Roehrborn CG, McConnell JD. Is screening for prostate cancer necessary in men with symptoms of benign prostatic hyperplasia? *Semin Urol Oncol*. 1996; 14: 122-33
368. Halpert B, Schmalhorst WR. Carcinoma of the prostate in patients 70 to 79 years old. *Cancer*. 1966; 19: 695-8
369. Hammerer P, Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol*. 1994; 151: 99-102
370. Hammerer P, Huland H. Stellenwert der PSA-Bestimmung für die Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Urologe A*. 1995a; 34: 283-9
371. Hammerer PG, McNeal JE, Stamey TA. Correlation between serum prostate specific antigen levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate. *J Urol*. 1995b; 153: 111-4
372. Hamper UK, Sheth S, Walsh PC. Stage B adenocarcinoma of the prostate: transrectal US and pathologic correlation of nonmalignant and hypoechoic peripheral zone lesions. *Radiology*. 1991; 180: 101-4
373. Handley MR, Stuart ME. The use of prostate specific antigen for prostate cancer screening: a managed care perspective. *J Urol*. 1994; 152: 1689-92
374. Hanks GE, Krall JM, Pilepich MV. Comparison of pathologic and clinical evaluation of lymph nodes in prostate cancer: implications of Rtog data for patient management and trial design and stratification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 23: 293-8
375. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, Asbell SO, Pilepich MV, Owen JB. Patterns of care and rtog studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994a; 28: 39-45
376. Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T. Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the patterns of care and radiotherapy oncology group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. *J Urol*. 1994b; 152: 1775-80
377. Hanley R, Carr TW, Travis D, Powell PH, Hall RR. Deferred treatment for prostate cancer. *Brit J Urol*. 1988; 62: 249-53
378. Hansen MV, Grönberg A. Attitudes of European urologists to early prostatic carcinoma. I. Diagnostic work-up on suspected prostatic cancer cases. *Eur Urol*. 1995a; 28: 189-95
379. Hansen MV, Grönberg A. Attitudes of European urologists to early prostatic carcinoma. II. Attitude to therapy and to screening examinations. *Eur Urol*. 1995b; 28: 196-201
380. Harlan L, Brawley O, Pommerenke F. Geographic, age, and radical variation in the treatment of

- local/regional carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 93-100
381. Harris CH, Dalkin BL, Martin E, Marx PC, Ahmann FR. Prospective longitudinal evaluation of men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less. *J Urol*. 1997; 157: 1740-3
382. Hartford AC, Zietman AL. Prostate cancer. Who is best benefited by external beam radiation therapy? *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996; 10: 595-610
383. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology*. 1994; 43: 47-51
384. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H Jr, Kemeny NE, Jessup JM, Locker GY, MacDonald JS, Mennel RG, Norton L, Ravdin P, Taube S, Winn RJ. Tumor marker utility grading system: A framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88: 1456-66
385. Helgason AR, Frederikson M, Adolfsson J. Decreased sexual capacity after external radiotherapy for prostate cancer impairs quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32: 33-9
386. Helgason AR, Adolfsson J, Dickman P, Arver S, Fredrikson M, Steineck G. Factors associated with waning sexual function among elderly men and prostate cancer patients. *J Urol*. 1997; 158: 155-9
387. Herr HW. Quality of life in prostate cancer patients. *CA Cancer J Clin*. 1997; 47: 207-17
388. Hiatt RA, Armstrong MA, Klatsky AL, Sidney S. Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes Control*. 1994; 5: 66-72
389. Hicks RJ, Hamm RM, Bembien DA. Prostate cancer screening. What family physicians believe is best. *Arch Fam Med*. 1995; 4: 317-22
390. Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Okegawe T, Miura I, Miyata A, Kato M, Sugisaki H, Tomaru T. Significance of Free Prostate-Specific antigen and Gamma- Seminoprotein in the screening of prostate cancer. *Prostate*. 1996; 40-7
391. Hinman F jr. Screening for prostate cancer. *J Urol*. 1991; 145: 126-30
392. Hodge KK, McNeal JE, Stamey TA. Ultrasound-guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate. *J Urol*. 1989a; 142: 66-70
393. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK. Random systematic biopsies versus directed ultrasound-guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*. 1989b; 142: 71-5
394. Hoffman RM, Papenfuss MR, Buller DB, Moon TE. Attitudes and practices of primary care physicians for prostate cancer screening. *Am J Prev Med*. 1996; 12: 277-81
395. Holmäng S, Lindstedt G, Marin P, Hedelin H. Serum concentration of prostate-specific antigen in relation to prostate volume in 50 healthy middle-aged men. *Scand J Urol Nephrol*. 1993; 27: 15-20
396. Honig SC, Stilmant MM, Klavans MS. The role of fine-needle aspiration biopsy of the prostate staging adenocarcinoma. *Cancer*. 1992; 69: 2978-82
397. Hostetler RM, Mandel IG, Marshburn J. Prostate cancer screening. *Med Clin North Am*. 1996; 80: 83-98
398. Howard GC. The management of carcinoma of the prostate after failed primary therapy. *Brit J Urol*. 1993; 72: 269-73
399. Howards SS, Peterson HB. Vasectomy and prostate cancer: chance, bias, or a causal relationship? *J Am Med Assoc*. 1993; 269: 913-4
400. Howe RJ. Prostate cancer: a patient's perspective. *Urology*. 1994; 152: 1700-3
401. Hricak H, Doooms GC, Jeffrey RB. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR Imaging. *Radiology*. 1987; 162: 331-6
402. Huang CL, Brassil D, Rozzell M. Comparison of prostate secretory protein with prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase as a serum biomarker for diagnosis and monitoring patients with prostatic carcinoma. *Prostate*. 1993; 23: 201-12
403. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol*. 1989; 142: 1011-7
404. Hugosson J, Aus G, Norlen L. Surveillance is not a viable and appropriate treatment option in the management of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1996a; 23: 557-73
405. Hugosson J, Aus G. Natural evolution of prostate cancer. *Endocrine - Related Cancer*. 1996b; 3: 147-55
406. Hugosson J, Aus G. Natural course of localized prostate cancer. A personal view with a review of published papers. *Anticancer Res*. 1997; 17: 1441-8

407. Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ. Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. *J Urol.* 1996; 155: 816-20
408. Huncharek M, Muscat J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Invest.* 1995; 13: 31-5
409. Igel TC, Barrett DM, Segura JW. Perioperative and postoperative complications from bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1987; 137: 1189-91
410. Imai K, Zinbo S, Schimizu K. Clinical characteristics of prostate cancer detected by mass screening. *Prostate.* 1988; 12: 199-207
411. Imai K, Ichinose Y, Kubota Y, Yamanaka H, Sato J. Diagnostic significance of prostate specific antigen and the development of a mass screening system for prostate cancer. *J Urol.* 1995; 154: 1085-9
412. Ingenito AC, Ennis RD, Hsu IC, Begg MD, Benson MC, Schiff PB. Re-examining the role of prostate-specific antigen density in predicting outcome for clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1997; 50: 73-8
413. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Dore B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: Correlation with prostate specific antigen value. *J Urol.* 1997a; 157: 1301-3
414. Irani J, Fournier F, Bon D, Gremmo E, Dore B, Aubert J. Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. *Brit J Urol.* 1997b; 79: 608-10
415. Israeli RS, Grob M, Fair WR. Prostate-specific membrane antigen and other prostatic tumor markers on the horizon. *Urol Clin North Am.* 1997; 24: 439-50
416. Iversen P. Combined androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer- an overview. *Scand J Urol Nephrol.* 1997; 31: 249-54
417. Jacobsen SJ, Bergstralh EJ, Guess HA, Katusic SK, Klee GG, Oesterling JE, Lieber MM. Predictive properties of serum-prostate-specific antigen testing in a community-based setting. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 2462-8
418. Jacobson JO. Can screening for early-stage prostate cancer be rationalized? *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996; 10: 549-64
419. Jensen OM, Esteve J, Renard H. Cancer in the European Community and its member states. *Europ J Cancer.* 1990; 26: 1167-256
420. Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol.* 1994a; 152: 1753-6
421. Johansson J. Watchful waiting for early stage prostate cancer. *Urology.* 1994b; 43: 138-42
422. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. *Lancet.* 1989; I: 799-803
423. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergström R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *J Am Med Assoc.* 1992; 267: 2191-6
424. Johansson JE. Natürlicher Verlauf des unbehandelten, lokal begrenzten primären Prostatakarzinoms. *Urologe A.* 1996; 35: 446-8
425. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer: A prospective, population-based study in Sweden. *J Am Med Assoc.* 1997; 277: 467-71
426. Jones GW. Prospective conservative management of localised prostatic cancer. *Cancer.* 1992; 70: 307-10
427. Jones GW. Magnitude of the problem: American College of Surgeons Database and Epidemiologic Study. *Cancer.* 1993; 71 Supplement: 887-9
428. Jonler M, Messing EM, Rhodes PR. Sequelae of radical prostatectomy. *Brit J Urol.* 1994; 74: 352-8
429. Jorgensen PE, Weis N, Bruun E. Incidental versus manifest prostatic carcinoma. *Int Urol Nephrol.* 1987; 19: 175-8
430. Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM. Serum PSA and the biologic progression of prostate cancer. *Urology.* 1995; 46: 65-70
431. Kalish J, Cooner WH, Graham SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 1994; 43: 601-6

432. Kane RA, Littrup PJ, Babaian R, Drago JR, Lee F, Chesley A, Murphy GP, Mettlin C, and the Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Prostate-specific antigen levels in 1,695 men without evidence of prostate cancer. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*. 1992; 69: 1201-7
433. Kantoff P, Talcott J. The prostate specific antigen. Its use as a tumor marker for prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1994; 8: 555-72
434. Kantrowitz W, Doyle J, Semeraro J, Krane RJ. Prostate cancer screening in a large corporation population. *J Occup Environ Med*. 1995; 37: 1193-8
435. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer. Followup. *J Urol*. 1993; 149: 519-22
436. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Radiotherapy for prostate cancer: patient selection and the impact of local control. *Urology*. 1994; 42: 634-9
437. Kardamakis D. Tumour serum markers: clinical and economical aspects. *Anticancer Res*. 1996; 16: 2285-8
438. Kattan MW, Cowen ME, Miles BJ. A decision analysis for treatment of clinically localized prostate cancer. *J Gen Intern Med*. 1997a; 12: 299-305
439. Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*. 1997b; 79: 528-37
440. Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ. Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay. *Urology*. 1994; 43: 765-75
441. Kaufman D. Cancer therapy and the randomized clinical trial: good medicine? *CA Cancer J Clin*. 1994; 44: 109-14
442. Kaye KW. Prostate cancer: enthusiasm for screening [comment] CM: Comment on: *Med J Aust*. 1995 162(10): 520-2. *Med J Aust*. 1995; 162: 540-1
443. Kearse WS Jr, Seay TM, Thompson IM. The long-term risk of development of prostate cancer in patients with benign prostatic hyperplasia: correlation with stage A1 disease. *J Urol*. 1993; 150: 1746-8
444. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*. 1994; 151: 1571-4
445. Kelly IMG, Lees WR, Rickards D. Prostate cancer and the role of color doppler US. *Radiology*. 1993; 189: 153-6
446. Kerbl K, Clayman RV, Sullivan LJ. Staging pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a comparison of laparoscopic and open techniques. *J Urol*. 1993; 150: 396-9
447. Kerr LA, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy for prostate cancer in the elderly and the young: complications and prognosis. *Eur Urol*. 1994; 25: 305-12
448. Keuler FU, Leitenberger A, Altwein JE. Ist die Verschiebung der Altersbegrenzung der radikalen Prostatektomie gerechtfertigt? *Aktuel Urol*. 1990; 21: 245-50
449. Key TJA, Silcocks PB, Davey GK, Appleby PN, Bishop DT. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer*. 1997; 76: 678-87
450. Keyser D, Kupelian PA, Zippe CD, Levin HS, Klein EA. Stage T1-2 prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level=10 ng/ml: radiation therapy or surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 38: 723-9
451. Khan K, Thompson W, Bush S. Transperineal percutaneous iridium-192 interstitial template implant of the prostate: results and complications in 321 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 22: 935-9
452. Killeen KP, Libertino JA, Sughayer MA, Lee AK, Watkins E. Pathologic review of consecutive radical prostatectomy specimens. Nerve sparing versus nonnerve sparing. *Urology*. 1991; 38: 212-5
453. Kirby RS, Kirby MG, Feneley MR, McNicholas T, McLean A, Webb JA. Screening for carcinoma of the prostate: a GP based study. *Brit J Urol*. 1994; 74: 64-71
454. Kirkels WJ, Rietbergen JBW. Screening for prostate cancer. *Urol Res*. 1997; 25: S53-6
455. Kirollos MM. Prostate-specific antigen and age - Is there a correlation? And why does it seem to vary? *Eur Urol*. 1996; 30: 296-300
456. Kirollos MM. Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate specific antigen and age. *J Urol*. 1997; 158: 143-5
457. Klee GG, Dodge LA, Zoncke H. Measurement of serum prostate specific antigen using Imx prostate specific antigen assay. *J Urol*. 1994; 151: 94-8

458. Klomp MLF, Hendrik AJM, Keyzer JJ. The effect of transrectal ultrasonography (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of prostate specific antigen (PSA). *Brit J Urol.* 1994; 73: 71-4
459. Komatsu K, Wehner N, Prestigiacomo AF, Chen Z, Stamey TA. Physiologic (intraindividual) variation of serum prostate-specific antigen in 814 men from a screening population. *Urology.* 1996; 47: 343-6
460. Koprowski CD, Berkenstock KG, Borofski AM. External beam irradiation versus 125 iodine implant in the definitive treatment of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 955-60
461. Krahn MD, Mahoney JE, Eckman MH, Trachtenberg J, Pauker SG, Detsky AS. Screening for prostate cancer. A decision analytic view. *J Am Med Assoc.* 1994; 272: 773-80
462. Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 914-23
463. Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC. Is screening for prostate cancer the current gold standard? - "No". *Europ J Cancer.* 1997; 33: 348-53
464. Krongrad A, Lai H, Lai SH. Variation in prostate cancer survival explained by significant prognostic factors. *J Urol.* 1997a; 158: 1487-90
465. Krongrad A, Granville LJ, Burke MA, Golden RM, Lai S, Cho L, Niederberger CS. Predictors of general quality of life in patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer. *J Urol.* 1997b; 157: 534-8
466. Kuban DA, ElMahdi AM, Schellhammer PF. Potential benefit of improved local tumor control in patients with prostate carcinoma. *Cancer.* 1995; 75: 2373-82
467. Kupelian PA, Klein EA, Witte J S, Kupelian VA, Suh JH. Familial prostate cancer: A different disease? *J Urol.* 1997; 158: 2197-201
468. Kwon ED, Loening SA, Hawtrey CE. Radical prostatectomy and adjuvant radioactive gold seed placement: results of treatment at 5 and 10 years for clinical stages A2, B1 and B2 cancer of the prostate. *J Urol.* 1991; 145: 524-31
469. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Tremblay M, Gomez JL, Emond J. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol.* 1992; 147: 846-52
470. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Gomez JL, Koutsilieris M, Diamond P, Emond J, Lemay M, Candas B. Optimized strategy for detection of early stage, curable prostate cancer: role of prescreening with prostate-specific antigen. *Clin Invest Med.* 1993; 16: 425-39
471. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Candas B. Combination of screening and preoperative endocrine therapy: the potential for an important decrease in prostate cancer mortality. *J Clin Endocrinol.* 1995; 80: 2002-13
472. Lai PP, Perez CA, Shapiro SJ. Carcinoma of the prostate stage B and C: lack of influence of duration of radiotherapy on tumor control and treatment morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19: 561-8
473. Lander S, Forster G, Praetorius GM. Intra-und postoperative Komplikationen bei 1200 radikalen Prostatektomien. *Aktuel Urol.* 1997; 28: 207-11
474. Lange PH, Narayan P. Understaging and undergrading of prostate cancer. *Urology.* 1983; 21: 113-8
475. Lange PH. The next era for prostate cancer: controlled clinical trials. *J Am Med Assoc.* 1993; 269: 95-6
476. Lange PH. New information about prostate-specific antigen and the paradoxes of prostate cancer. *J Am Med Assoc.* 1995; 273: 336-4
477. Lange PH. Is screening for prostate cancer the current gold standard? - "Yes". *Europ J Cancer.* 1997; 33: 354-6
478. Lankford SP, Peters KL, Elser RC. Potential effects of age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 1995; 27: 182-6
479. Lawton CA, Winter K, Byhardt R, Sause WT, Hanks GE, Russell AH, Rotman M, Porter A, McGowan DG, DeRowe JD, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (Results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38: 931-9
480. Leandri P, Rossignol G, Gautier JR. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and quality of life: Experience with 620 consecutive cases. *J Urol.* 1992; 147: 883-7
481. Lee CT, Oesterling JE. Using prostate-specific antigen to eliminate the staging radionuclide bone

- scan. *Urol Clin North Am.* 1997; 24: 389-94
482. Lee F, Littrup PJ, Torp-Pedersen ST. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology.* 1988; 168: 389-94
483. Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ. Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Radiology.* 1989a; 170: 29-32
484. Lee F, Torp-Pedersen, Siders S. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology.* 1989b; 142: 609-15
485. Lee F, Littrup PJ, Loft-Christensen L. Predicted prostate specific antigen results using transrectal ultrasound gland volume differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Cancer.* 1992; 70, Suppl.: 211-20
486. Lee JM. Screening and informed consent. *N Engl J Med.* 1993; 328: 438-40
487. Lee RJ, Sause WT. Surgically staged patients with prostatic carcinoma treated with definitive radiotherapy: Fifteen-year results. *Urology.* 1994; 43: 640-4
488. Lee WR, Hanks GE, Schultheiss TE. Localized prostate cancer treated by external-beam radiotherapy alone: Serum prostate-specific antigen-driven outcome analysis. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 464-9
489. Leibel SA, Zelefsky M, Kutcher GJ, Burmann ACM, Kelson S, Fuks Z. Three-Dimensional conformal radiation therapy in localized carcinoma of the prostate: Interim report of a phase 1 dose-escalation study. *J Urol.* 1994a; 152: 1792-8
490. Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ. Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994b; 28: 55-65
491. Leibowitz C, Staub P. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: what you see is not what you get. *Australas Radiol.* 1996; 40: 240-3
492. Leinonen J, Stenman UH. Significance of free and bound prostate-specific antigen. *Endocrine - Related Cancer.* 1996; 3: 191-7
493. Lepor H, Kimball AW, Walsh PC. Cause-specific actuarial survival analysis: a useful method for reporting survival data in men with clinically localized carcinoma of the prostate. *J Urol.* 1989; 141: 82-4
494. Lepor H, Owens RS, Rogenes V. Detection of prostate cancer in males with prostatism. *Prostate.* 1994; 25: 132-40
495. Lerner S, Seale-Hawkins C, Cartton C. The risk of dying of prostate cancer in patients with clinically diagnosed localized disease. *J Urol.* 1991; 146: 1040-5
496. Lerner SE, Fleischmann J, Taub HC. Combined laparoscopic pelvic lymph node dissection and modified belt radical perineal prostatectomy for localized prostatic cancer. *Urology.* 1994; 43: 493-8
497. Lerner SE, Jacobsen SJ, Lilja H, Bergsstralh EJ, Ransom J, Klee GG, Piironen T, Blute ML, Lieber MM, Zincke H, Petterson K, Peterson D, Oesterling JE. Free, complexed, and total serum prostate-specific antigen concentrations and their proportions in predicting stage, grade, and deoxyribonucleic acid ploidy in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urology.* 1996; 48: 240-8
498. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1996; 144: 1041-7
499. Leung HY, Lai LC, Thomson J, Neal DE, Hamdy FC. Serum free prostate-specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Brit J Urol.* 1997; 80: 256-9
500. Leventhal EK, Rozanski TA, Morey AF. The effects of exercise and activity on serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1993; 150: 893-4
501. Levran Z, Gonzalez JA, Dionko AC. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *Brit J Urol.* 1995; 195: 778-81
502. Levy DA, Resnick MI. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy and radical perineal prostatectomy: a viable alternative to radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1994; 151: 905-8
503. Lippman HR, Ghiatas AA, Sarosdy MF. Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after negative digitally directed prostate biopsy. *J Urol.* 1992; 147: 827-9
504. Littrup PJ, Kene RA, Williams CR. Determination of prostate volume with transrectal U.S. for cancer screening. Part I. Comparison with prostate-specific antigen assays. *Radiology.* 1991; 178: 537-42

505. Littrup PJ, Lee F, Mettlin C. Prostate cancer screening: current trends and future implications. *CA Cancer J Clin.* 1992; 42: 198-211
506. Littrup PJ, Goodman AC, Mettlin CJ. The Investigators of the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. The benefit and cost of prostate cancer early detection. *CA Cancer J Clin.* 1993; 43: 134-49
507. Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ, Murphy GP, Lee F, Toi A, Badalament R, Babaian R, for the Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. *Cancer.* 1994; 74: 3146-58
508. Littrup PJ, Sparschu R. Transrectal ultrasound and prostate cancer risks: the "tailored" prostate biopsy. *Cancer.* 1995; 75: 1805-13
509. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, Brook RH. Quality-of-life outcomes in men treated for localised prostate cancer. *J Am Med Assoc.* 1995; 273: 129-35
510. Ljung BM, Cherrie R, Kaufman JJ. Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland: a study of 103 cases with histological follow up. *J Urol.* 1986; 135: 955-8
511. Löfman O, Lindahl T, Varenhorst E. Age-specific reference values for serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Swedish men. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997; 57: 225-32
512. Long JP. Is there a role for cryoablation of the prostate in the management of localized prostate carcinoma? *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996; 10: 675-90
513. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol.* 1996; 155: 1348-51
514. Lorenz R, Graff HJ. Ist die tansrektale Prostata-Sonographie zur Vorsorge geeignet? *Röntgenpraxis.* 1996; 49: 261-3
515. Lowe BA, Lieberman SF. Disease recurrence and progression in untreated pathological stage T3 prostate cancer: Selecting patient for adjuvant therapy. *J Urol.* 1997; 158: 1452-6
516. Luderer AA, Chen YT, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK, Thiel R. Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology.* 1995; 46: 187-94
517. Lui PD, Terris MK, Haney DJ, Constantinou CE, Stamey TA. Prostate specific antigen as a predictor of an abnormal digital rectal examination. *Brit J Urol.* 1994; 74: 337-40
518. Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, Wennberg JE. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. *J Am Med Assoc.* 1993; 269: 2633-6
519. Lu-Yao GL, Greenberg ER. Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA. *Lancet.* 1994; 343: 251-4
520. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 166-73
521. Lu-Yao GL, Friedman M, Yao SL. Use of radical prostatectomy among Medicare beneficiaries before and after the introduction of prostate specific antigen testing. *J Urol.* 1997a; 157: 2219-22
522. LuYao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet.* 1997b; 349: 906-10
523. MacLean CD. Principles of cancer screening. *Med Clin North Am.* 1996; 80: 1-14
524. Madersbacher S, Mian C, Maier U, Simak R. Validation of a 10-minute dipstick test for serum prostate-specific antigen. *Eur Urol.* 1996; 30: 446-50
525. Madsen P, Peder H, Gasser TC. Treatment of localized prostate cancer. Radical prostatectomy versus placebo. A 15 year follow-up. *Scand J Urol Nephrol.* 1988; 110: 95-100
526. Mandelson MT, Wagner EH, Thompson RS. PSA screening: a public health dilemma. *Annu Rev Public Health.* 1995; 16: 283-306
527. Manseck A, Benusch T, Wirth M. Value of PSA density in carcinoma of the prostate. *Urologe A.* 1997; 36: 323-6
528. Mansfield JT, Stephenson RA. Does transurethral resection of the prostate compromise the radical treatment of prostate cancer? *Semin Urol Oncol.* 1996; 14: 174-7
529. Marchand LL, Kolonel LN, Wilkens LR. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospecti-

- ve study in Hawaii. *Epidemiology*. 1994; 5: 276-82
530. Mark DH. Mortality of patients after radical prostatectomy: analysis of recent medicare claims. *J Urol*. 1994; 152: 896-8
531. Marks LB, Anscher MS. Radiotherapy for prostate cancer: Should the seminal vesicles be considered target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992; 24: 435-40
532. Marley GM, Miller MC, Kattan MW, Zhao G, Patton KP, Vessella RL, Wright GL Jr, Schellhammer PF, Veltri RW. Free and complexed prostate-specific antigen serum ratios to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1996; 48: 16-22
533. Marshall KG. Screening for prostate cancer. *Can Fam Physician*. 1993; 39: 2385-90
534. Marshall KG. Prevention. How much harm? How much benefit? 4. The ethics of informed consent for preventive screening programs. 1996; *Can Med Assoc J*: 377-81
535. Matchar DB, McCrory DC, Bennett CL. Treatment considerations for persons with metastatic prostate cancer: survival versus out-of-pocket costs. *Urology*. 1997; 49: 218-24
536. Matthews GJ, Fracchia JA. PSA-detected prostate cancer: contrasts with palpable disease. *J Surg Oncol*. 1995; 59: 28-30
537. Matzkin H, Soloway MS. Cigarette smoking: a review of possible associations with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Prostate*. 1993; 22: 277-90
538. Mazur DJ, Merz JF. How older patients' treatment preferences are influenced by disclosures about therapeutic uncertainty: Surgery versus expectant management for localized prostate cancer. *J Am Geriatr Soc*. 1996; 44: 934-7
539. Mc Naughton Collins M, Barry M J. Controversies in prostate cancer screening. Analogies to the early lung cancer screening debate. *J Am Med Assoc*. 1996; 276: 1976-9
540. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, Lilja H, Oesterling JE. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology*. 1995; 45: 729-44
541. McDowell GC, Johnson JW, Tenney DM. Pelvic lymphadenectomy for staging clinically localized prostate cancer: indications, complications, and results in 217 cases. *Urology*. 1990; 35: 476-81
542. McKnight JT, Tietze PH, Adcock BB, Maxwell AJ, Smith WO, Nagy MC. Screening for prostate cancer: A comparison of urologists and primary care physicians. *Southern Med J*. 1996; 89: 885-8
543. McLaren RH, Barrett DM, Zincke H. Rectal injury occurring at radical retropubic prostatectomy for prostate cancer etiology and treatment. *Urology*. 1993; 42: 401-5
544. McLaughton-Collins MM, Barry MJ. Controversies in prostate cancer screening. Analogies to the early lung cancer screening debate. *J Am Med Assoc*. 1996; 276: 1976-9
545. McLeod DG, Crawford ED, DeAntoni EP. Combined androgen blockade: the gold standard for metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 1997; 32: 70-7
546. McNeal JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*. 1969; 23: 24-34
547. McNeal JE, Kindrachur RA, Freha FS. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet*. 1986; i: 60-3
548. Meigs JB, Barry MJ, Oesterling JE, Jacobsen SJ. Interpreting results of prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. *J Gen Intern Med*. 1996; 11: 505-12
549. Ménégos F, Colonna M, Exbrayat C, Mousseau M, Orfeuvre H, Schaerer R. A recent increase in the incidence of prostatic carcinoma in a French population: role of ultrasonography and prostatic specific antigen. *Europ J Cancer*. 1995; 31A: 55-8
550. Merrill RM, Feuer EJ. Risk-adjusted cancer-incidence rates (United States). *Cancer Causes Control*. 1996; 7: 544-52
551. Meshref AW, Bazinet M, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, Dessureault J, Aprikan AG, Begin LR, Elhilali MM. Role of prostate-specific antigen density after applying age-specific prostate-specific antigen reference ranges. *Urology*. 1995; 45: 972-9
552. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*. 1991; 67: 2949-58
553. Mettlin C, Jones GW, Murphy GP. Trends in prostate cancer care in the United States, 1974-1990: Observation from the patient care evaluation studies of the American college of surgeons commission on cancer. *CA Cancer J Clin*. 1993a; 43: 83-91
554. Mettlin C. Early detection of prostate cancer following repeated examinations by multiple modalities: results of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Clin Invest Med*. 1993b; 16: 440-7

555. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalament R, Kane RA, Mostofi FK. Characteristics of prostate cancer detected in a multimodality early detection program. *Cancer*. 1993c; 72: 1701-8
556. Mettlin C, Littrup PJ, Kane RA, Murphy GP, Lee F, Chesley A, Badalament R, Mostofi FK. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. *Cancer*. 1994a; 74: 1615-20
557. Mettlin C, Murphy GP, Menck H. Trends in treatment of localized prostate cancer by radical prostatectomy: observations from the commission on cancer's national cancer database. *Urology*. 1994b; 43: 488-92
558. Mettlin C, Murphy GP, McGinnis LS, Menck HR. The national cancer data base report on prostate cancer. *Cancer*. 1995; 76: 1104-12
559. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*. 1996; 77: 150-9
560. Mettlin C. Recent developments in the epidemiology of prostate cancer. *Europ J Cancer*. 1997a; 33: 340-7
561. Mettlin C. Changes in patterns of prostate cancer care in the United States: results of American College of Surgeons Commission on Cancer studies, 1974-1993. *Prostate*. 1997b; 32: 221-6
562. Mettlin C. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project and national patterns of prostate cancer detection and treatment. *Ca Cancer J Clin*. 1997c; 47: 265-72
563. Meyer DL. Screening for disease, cost-effectiveness, and guidelines. *Primary Care*. 1995; 22: 591-9
564. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR, Wasson JH. Prostate cancer clinical guidelines panel summary report on the management of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1995; 154: 2144-
565. Miller LS, Armenakas NA, Motta J, Fracchia JA. PSA divergence. A new parameter for the accurate longitudinal assessment of prostatic disease. *Am J Clin Oncol*. 1996; 19: 217-22
566. Mold JW, Holtgrave DR, Bissoni RS. The evaluation and treatment of men with asymptomatic prostate nodules in primary care: a decision analysis. *J Fam Pract*. 1992; 34: 561-8
567. Monda JM, Barry MJ, Oesterling JE. Prostate specific antigen cannot distinguish stage T1a (A1) prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1994; 151: 1291-5
568. Montie JE. 1992 staging system for prostate cancer. *Semin Urol*. 1993; 11: 10-3
569. Montie JE, Meyers SE. Defining the ideal tumor marker for prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 247-52
570. Moon TD, Clejan S. Prostate cancer screening in younger men: Prostate-specific antigen and public awareness. *Urology*. 1991; 38: 216-9
571. Mor Y, Shenfield O, Leibovich I. Radical retropubic prostatectomy in the treatment of localized prostate cancer: experience with 100 consecutive cases. *Isr J Med Sci*. 1995; 31: 129-32
572. Morgan TO, McLeod DG, Leifer ES, Moul JW, Murphy GP. Prospective use of free PSA to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total PSA. *Prostate Suppl*. 1996; 7 Suppl.: 58-63
573. Morote J, Raventos GX, Lorente JA, Lopez-Pacios MA, Encabo G, de Torres I, Andreu J. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng./ml. *J Urol*. 1997; 158: 502-4
574. Morrison AS. Screening in chronic disease. *Monogr Epidemiol Biostat*. 1992; 19
575. Morton RA, Steiner MS, Walsh PC. Cancer control following anatomical radical prostatectomy: an interim report. *J Urol*. 1991; 145: 1197-200
576. Mostofi FK, Murphy GP, Mettlin C, Sesterhenn IA, Batsakis JG, Khaliq SU, Nadimpalli V, Tahan S, Siders DB, Kollin J, Marsh W, Owings M, Sweet J. Pathology review in an early prostate cancer detection program: results from the American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project. *Prostate*. 1995; 27: 7-12
577. Moul JW, Miles BJ, Skoog SJ. Risk factors for perineal seeding of prostate cancer after needle biopsy. *J Urol*. 1989; 142: 86-8

578. Movsas B, Hanlon AL, Teshima T, Hanks GE. Analyzing predictive models following definitive radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer*. 1997; 80: 1093-102
579. Mueller EJ, Crain TW, Thompson JM. An evaluation of serial digital rectal examinations in screening for prostate cancer. *J Urol*. 1988; 140: 1445-7
580. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. *Acta Oncol*. 1991; 30: 133-40
581. Mukamel E, DeKernion JB, Hannah J. The incidence and significance of seminal-vesicle invasion in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 1987; 59: 1535-8
582. Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE. The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons. *J Urol*. 1982; 127: 928-34
583. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol*. 1994a; 152: 1817-20
584. Murphy GP. Report on the American Urologic Association/American Cancer Society scientific seminar on the detection and treatment of early-stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 1994b; 44: 91-5
585. Murphy GP, Barren RJ, Erickson SJ, Bowes VA, Wolfert RL, Bartsch G, Klocker H, Pointner J, Reissigl A, McLeod DG, Douglas T, Morgan T, Kenny GM, Ragde H, Boynton AL, Holmes EH. Evaluation and comparison of two new prostate carcinoma markers. Free-prostate specific antigen and prostate specific membrane antigen. *Cancer*. 1996; 78: 809-18
586. Muschenheim F, Omarbasha B, Kardjian PM, Mondou EN. Screening for carcinoma of the prostate with prostate specific antigen. *Ann Clin Lab Sci*. 1991; 21: 371-80
587. Myers RP, Flemming TR. Course of localized adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy. *Prostate*. 1983; 4: 461-72
588. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1995; 154: 407-13
589. Nadler RB, Andriole GL. Who is best benefited by radical prostatectomy? *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996; 10: 581-93
590. Narayan P, Jajodia P, Stein R, Tanagho EA. A comparison of fine needle aspiration and core biopsy in diagnosis and preoperative grading of prostate cancer. *J Urol*. 1989; 141: 560-3
591. Narayan P, Jajodia, Stein R. Core biopsy instrument in the diagnosis of prostate cancer: superior accuracy to fine needle aspiration. *J Urol*. 1991; 145: 795-7
592. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*. 1995; 46: 205-12
593. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Prostate cancer practice guideline. *Oncol* 1996; (Suppl.): 265-88
594. Nemoto R, Harada M, Uchida K, Koiso K, Abe R, Kato T. Incidental carcinoma of the prostate: histopathology and natural history. *Jpn J Clin Oncol*. 1985; 15: 619-23
595. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 1997; 158: 1427-30
596. Newell GR, Pollack ES, Spitz MR. Incidence of prostate cancer and marital status. *J Natl Cancer Inst*. 1987; 79: 259-62
597. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Screening for prostate cancer. *Effectiveness Matters* 1997; 2 (2)
598. Niesel T, Breul J, Hartung R. Diagnostic value of additional systematic prostate biopsies in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology*. 1997; 49: 869-73
599. Nishiya M, Miller GJ, Lookner DH. Prostate specific antigen density in patients with histological proven prostate carcinoma. *Cancer*. 1994; 74: 3002-9
600. Nixon RG, Brawer MK. Enhancing the specificity of prostate-specific antigen (PSA): An overview of PSA density, velocity and age-specific reference ranges. *Brit J Urol*. 1997a; 79: 61-7
601. Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*. 1997b; 157: 2183-90

602. Nixon RG, Lilly JD, Liedtke RJ, Batjer JD. Variation of free and total prostate-specific antigen levels: The effect on the percent free/total prostate-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med.* 1997c; 121: 385-91
603. NN. The prostate question, unanswered still [editorial]. *Lancet.* 1997; 349: 443-
604. Nomura AM, Kolonel LN. Prostate cancer: a current perspective. *Am J Epidemiol.* 1991; 13: 200-27
605. Norberg M, Homberg L, Wheeler T. Five year follow-up after radical prostatectomy for localized prostate cancer - A study of the impact of different tumor variables on progression. *Scand J Urol Nephrol.* 1994; 28: 391-9
606. Norcross WA, Ganiats TG. Prostate cancer screening - Is the controversy resolved? *West J Med.* 1995; 163: 65-6
607. Norming U, Hojsaeter PA, Norlen BJ. Imaging in the diagnosis and assessment of prognosis in localized prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol.* 1994; 162: 89-106
608. O'Donnell PD, Finan BF, Fody EP. Incidence of serum acid phosphatase elevation after transurethral prostatectomy. *Southern Med J.* 1987; 80: 428-9
609. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *Br J Radiol.* 1993; 66: 672-6
610. O'Dowd GJ, Veltri RW, Orozco R, Miller MC, Oesterling JE. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J Urol.* 1997; 158: 687-98
611. Oefelein M G, Smith N D, Grayhack J T, Schaeffer A J, McVary K T. Long-term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of prostate. *Journal of Urology* 1997; 158: 1460-5
612. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1991; 145: 907-23
613. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. pathologically significant tumors. *Urol Clin North Am.* 1993a; 20: 687-93
614. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1993b; 42: 276-82
615. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. *J Am Med Assoc.* 1993c; 270: 860-4
616. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. *Urol Clin North Am.* 1993d; 20: 671-80
617. Oesterling JE, Martin SK, Bergstrlh EJ. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *J Am Med Assoc.* 1993e; 269: 57-60
618. Oesterling JE. Prostate specific antigen: its role in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Cancer.* 1995a; 75: 1795-804
619. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, Jacobsen SJ, Lieber MM. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Brit J Urol.* 1995b; 75: 347-53
620. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Cooner WH. The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. *J Urol.* 1995c; 153: 1160-3
621. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, Stenman UH, Dowell B, Lovgren T, Lilja H. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol.* 1995d; 154: 1090-5
622. Oesterling JE. Using prostate-specific antigen to eliminate unnecessary diagnostic tests: significant worldwide economic implications. *Urology.* 1995e; 46: 26-33
623. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol.* 1994a; 152: 1843-9
624. Ohori M, Scardino PT. Early detection of prostate cancer: the nature of cancers detected with current diagnostic tests. *Semin Oncol.* 1994b; 12: 522-6
625. Olson MC, Posniak HV, Fisher SG. Directed and random biopsies of the prostate: indications based on combined results of transrectal sonography and prostate-specific antigen. *Am J Roentgenol.* 1994; 163: 1407-11
626. Olsson CA, deVries GM, Buttyan R, Katz AE. Reverse transcriptase-polymerase chain reaction

- assays for prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1997; 24: 367-78
627. Optenberg SA, Clark JY, Brawer MK, Thompson IM, Stein CR, Friedrichs P. Development of a decision-making tool to predict risk of prostate cancer: the cancer of the prostate risk index (CAPRI) test. *Urology.* 1997; 50: 665-72
628. Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, Basler JW, Ratliff TL, Catalona WJ. Biological variation of total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. *J Urol.* 1997a; 157: 2179-82
629. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Andriole GL. The impact of systematic prostate biopsy on prostate cancer incidence in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia undergoing transurethral resection of the prostate. *J Urol.* 1997b; 157: 880-4
630. Otnes B, Harvei S, Fossa SD. The burden of prostate cancer from diagnosis until death. *Brit J Urol.* 1995; 76: 587-94
631. Pack RS. Epidemiology of prostate cancer; with emphasis on familial clusters. *Cancer Bull.* 1993; 45: 384-8
632. Pagano F, Zattoni F, Vianello F, Piazza R, Capitanio G. Is there a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer? *Eur Urol.* 1991; 20: 31-35
633. Palken M, Cobb OE, Warren BH, Hoak DC. Prostate cancer: Correlation of digital rectal examination, transrectal ultrasound and prostate specific antigen levels with tumor volumes in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 1990; 143: 1155-62
634. Palmer JS, Chodak GW. Defining the role of surveillance in the management of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1996; 23: 551-6
635. Pannek J, Subong ENP, Jones KA., Marschke PSL., Epstein JI, Chan DW, Carter HB, Luderer AA, Partin AW. The role of free/total prostate-specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer. *Urology.* 1996; 48: 51-4
636. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Scarpone P, Sabatini G, Brisciani A, Lauretti S. Prostate-specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol.* 1996; 30: 24-7
637. Parkes CA. An epidemiologist's viewpoint on screening. *Cancer Surv.* 1995a; 23: 127-40
638. Parkes C, Wald NJ, Murphy P, George L, Watt HC, Kirby R, Knekt P, Helzlsouer KJ, Tuomilehto J. Prospective observational study to assess value of prostate specific antigen as screening test for prostate cancer. *Br Med J.* 1995b; 311: 1340-3
639. Parra RO, Boullier JA, Cummings JM. The value of laparoscopic lymphadenectomy in conjunction with radical perineal or retropubic prostatectomy. *J Urol.* 1994; 151: 1599-602
640. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol.* 1990; 143: 747-52
641. Partin AW, Yoo J, Carter HB. The use of prostate specific antigen, clinical stage and gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993a; 150: 110-4
642. Partin AW, Borland RN, Epstein JI. Influence of wide excision of the neurovascular bundle(s) on prognosis in men with clinically localized prostate cancer with established capsular penetration. *J Urol.* 1993b; 150: 142-8
643. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol.* 1994; 152: 1358-68
644. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology.* 1996a; 48: 55-61
645. Partin AW, Carter HB. The use of prostate-specific antigen and free/total prostate-specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1996b; 23: 531-40
646. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A multi-institutional update. *J Am Med Assoc.* 1997; 277: 1445-51
647. Patel J, Worther R, Abadir R, Weaver DJ, Weinstein S, Ross G. Late results of combined iodine-125 and external-beam radiotherapy in carcinoma of prostate. *Urology.* 1990; 36: 27-30
648. Paul R, Breul J, Hartung R. Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert von PSA, PSA-Density, digital rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Aktuel Urol.* 1995; 26: 164-9

649. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1982; 128: 502-4
650. Paulson DF, Stone AR, Walther PJ. Radical prostatectomy: anatomical predictors of success or failure. *J Urol.* 1986; 136: 1041-3
651. Paulson DF. Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol.* 1990; 144: 1180-4
652. Pearson JD, Luderer AA, Metter EJ., Partin AW., Chan DW, Fozard JL, Carter HB. Longitudinal analysis of serial measurements of free and total PSA among men with and without prostatic cancer. *Urology.* 1996; 48: 4-9
653. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *Br Med J.* 1990; 300: 1041-4
654. Pedersen KV, Herder A. Radical retropubic prostatectomy for localised prostatic carcinoma: a pathological study of 201 cases. *Scand J Urol Nephrol.* 1993a; 27: 219-24
655. Pedersen KV, Carlsson P, Rahmqvist M, Varenhorst E. Quality of life after radical retropubic prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Eur Urol.* 1993b; 24: 7-11
656. Peller P, Young DC, Marmaduke DP. Sextant prostate biopsies. *Cancer.* 1995; 75: 530-8
657. Perez CA, Lee HK, Georgiou A. Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 28: 811-9
658. Perez N, Tsou HH. Prostate cancer screening practices: differences between clinic and private patients. *Mt Sinai J Med.* 1995; 62: 316-21
659. Perrin P, Maquet JH, Bringeon G, Devonec M. Screening for prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound, prostate specific antigen and rectal examination. *Brit J Urol.* 1991; 68: 263-5
660. Pezzino G, Remington PL, Anderson HA. Trends in the surgical treatment of prostate cancer in Wisconsin, 1989-1991. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1083-6
661. Pickens GJ, Roehrborn CG. Variability of repeated prostate specific antigen measurements within less than 90 days in a well defined patient population. *J Urol.* 1995; 153: 396A-
662. Pienta KJ, Esper PS. Risk factor for prostate cancer. *Ann Intern Med.* 1993a; 118: 793-803
663. Pienta KJ, Esper PS. Is dietary fat a risk factor for prostate cancer? *J Natl Cancer Inst.* 1993b; 85: 1538-40
664. Pienta KJ, Goodson JA, Esper PS. Epidemiology of prostate cancer: Molecular and environmental clues. *Urology.* 1996; 48: 676-83
665. Pisansky TM, Kahn MJ, Bostwick DG. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1997; 79: 2154-61
666. Plawker MW, Fleisher JM, Vapnek EM, Macchia RJ. Current trends in prostate cancer diagnosis and staging among United States urologists. *J Urol.* 1997; 158: 1853-8
667. Pode D, Shapiro A, Lebensart P, Meretyk S, Katz G, Barak V. Screening for prostate cancer. *Isr J Med Sci.* 1995; 31: 125-8
668. Polito M, Alberti R, Muzzonigro. Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland: our experience concerning 101 cases with histological follow-up. *Prostate.* 1990; 17: 85-94
669. Pollack HM, Resnick MI. Prostate-specific antigen and screening for prostate cancer: much ado about something? *Radiology.* 1993; 189: 353-6
670. Porter AT, Zimmerman J, Ruffin M, Chernew M, Callaghan C, Davis R, Lee F, Montie J, Swanson GM, Oesterling JE. Recommendations of the first Michigan conference on prostate cancer. *Urology.* 1996. 48: 519-33; discussion 533-4
671. Potosky AL, Kessler L, Gridley G. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82: 1624-8
672. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *J Am Med Assoc.* 1995; 273: 548-52
673. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy: Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* 1997; 24: 395-406
674. Powell IJ. Early detection issues of prostate cancer in African American men. *In vivo* 1994; 8 :451-2
675. Prabhakaran VM. Early detection of prostate cancer. Role of prostate-specific antigen. *Can Fam Physician.* 1996; 42: 709-12

676. Presti JC Jr, Carroll PR. Use of prostate-specific antigen (PSA) and PSA density in the detection of stage T1 carcinoma of the prostate. *Semin Urol Oncol* . 1996; 14: 134-8
677. Prestidge BR, Kaplan I, Cox RS. Predictors of survival after a positive post-irradiation prostate biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 28: 17-22
678. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Clinical usefulness of free and complexed PSA. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995; 55: 32-4
679. Prestigiacomo AF, Lilja H, Pettersson K, Wolfert RL, Stamey TA. A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: the best case scenario. *J Urol*. 1996; 156: 350-4
680. Prestigiacomo AF, Stamey TA. Can free and total prostate specific antigen and prostatic volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? *J Urol*. 1997; 157: 189-94
681. Pretlow TG, Pretlow TP, Yang B, Kaetzel CS, Delmoro CM, Kamis SM, Bodner DR, Kursh E, Resnick MI, Bradley EL Jr. Tissue concentrations of prostate-specific antigen in prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer*. 1991; 49: 645-9
682. Priestly JB, Beyer DC. Guided brachytherapy for treatment of confined prostate cancer. *Urology*. 1992; 40: 27-32
683. Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK, Kramer BS. Prostate cancer screening: current issues. *Cancer Treat Res*. 1996; 86: 93-112
684. Puppo P, Perachino M. Clinical stage, prostate-specific antigen and gleason grade to predict extracapsular disease or nodal metastasis in men with newly diagnosed, previously untreated prostate cancer - A multicenter study. *Eur Urol*. 1997; 32: 273-9
685. Quinlan DM, Epstein JI, Cartzer BS. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol*. 1991; 145: 998-1002
686. Ragde H, Aldape HC, Bagley CM. Ultrasound-guided prostate biopsy: biopsy gun superior to aspiration. *Urology*. 1988; 32: 503-6
687. Rainwater LM, Morgan WR, Klee GG, Zincke H. Prostate-specific antigen testing in untreated and treated prostatic adenocarcinoma. *Mayo Clin Proc*. 1990; 65: 1118-26
688. Ramon J, Leandri P, Rossignol G. Urinary continence following radical retropubic prostatectomy. *Brit J Urol*. 1993; 71: 47-51
689. Ramon J, Rossignol G, Leandri P. Morbidity of radical prostatectomy following previous prostate resection. *J Surg Oncol*. 1994; 55: 14-9
690. Rana A, Chisholm GD, Chrisodoulou S. Audit and its impact in the management of early prostatic cancer. *Brit J Urol*. 1993; 71: 721-7
691. Ravery V, Boccon-Gibod L. Free/total prostate-specific antigen ratio - Hope and controversies. *Eur Urol*. 1997; 31: 385-8
692. Recker F. Prostataspezifisches Antigen in der Diagnostik des organbegrenzten kurablen Prostatakarzinoms. *Schweiz Med Wochenschr*. 1996a; 126: 1881-90
693. Recker F. Welchen Einfluß hat die Einführung des Prostata spezifischen Antigens auf die Diagnostik des organbegrenzten Prostatakarzinoms? *Urologe A*. 1996b; 36: 266-9
694. Rees MA, Resnick MI, Oesterling JE. Use of prostate-specific antigen, gleason score, and digital rectal examination in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 379-88
695. Reissigl A, Pointner J, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Klocker H, Bartsch G. Comparison of different prostate-specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. *Urology*. 1995; 46: 662-5
696. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, Fink K, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Colleselli K, Holtl L, Bartsch G. Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology*. 1996; 48: 62-6
697. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, Ennemoser O, Falk M, Bartsch G. Improvement of prostate cancer screening by determination of the ratio free/total PSA in addition to PSA levels. *Prostate*. 1997a; 30: 243-7
698. Reissigl A, Bartsch G. Prostate-specific antigen as a screening test: The Austrian experience. *Urol Clin North Am*. 1997b; 24: 315-21
699. Reissigl A, Pointner J, Horninger W, Strasser H, Mayersbacher P, Klocker H, Schönitzer D, Bartsch G. PSA-Based screening for prostate cancer in asymptomatic younger males: pilot study

- in blood donors. *Prostate*. 1997c; 30: 20-8
700. Renty P, D'Hauwers K, Van Camp-C, Verheyden B, Gentens P, Wyndaele JJ. Value of transrectal prostatic echography, prostate-specific antigen and rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. Relationship with the result of prostatic biopsies. *Acta Urol Belg*. 1996; 64: 7-12
701. Resnick MI. Transrectal ultrasound guided versus digitally directed prostatic biopsy: a comparative study. *J Urol*. 1988; 139: 754-7
702. Richardson TD, Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 339-51
703. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, de Kernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Bedford Waters W, Mac Farlane MT, Southwick PC. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993; 42: 365-74
704. Richie JP, Kavoussi LR, Ho GT, Vickers MA, O'Donnell MA, St Laurent D, Chen A, Goldstein DS, Loughlin KR. Prostate cancer screening: role of the digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Ann Surg Oncol*. 1994; 1: 117-20
705. Riehmman M, Rhodes PR, Cook TD. Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology*. 1993; 42: 390-7
706. Rietbergen JBW, Boeken Krüger AE, Kranse R, Schröder F. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: Evaluation of complication rates and risk factors within a population-based screening program. *Urology*. 1997a; 49: 875-80
707. Rietbergen JB, Kranse R, Kirkels WJ, De Koning-HJ, Schroder FH. Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection. *Brit J Urol*. 1997b; 79: 57-63
708. Rifkin MD, Choi H. Implications of small, peripheral hypoechoic lesions in endorectal US of the prostate. *Radiology*. 1988; 166: 619-22
709. Rifkin MD, McGlynn ET, Choi H. Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: endorectal US studies. *Radiology*. 1989; 91: 549-52
710. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. Results of a multi-institutional cooperative trial. *N Engl J Med*. 1990; 323: 621-6
711. Rifkin MD, Alexander AA, Pisarchick J. Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology*. 1991; 179: 41-2
712. Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander AA. Prostate: techniques, results, and potential applications of color doppler US scanning. *Radiology*. 1993; 186: 509-13
713. Romics I, Galamb L. Changes in prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase concentration following prostatic examination in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer patients. *Eur Urol*. 1992; 21: 83-6
714. Rommel FM, Agusta VE, Breslin JA, Huffnagle HW, Pohl CE, Sieber PR, Stahl CA. The use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol*. 1994; 151: 88-93
715. Rorvik J, Halvorsen OJ, Haukaas S. Inability or refined CT to assess local extent of prostatic cancer. *Acta Radiol*. 1993; 34: 39-42
716. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Brit J Urol*. 1994; 73: 65-9
717. Rosen MA. Impact of prostate-specific antigen screening on the natural history of prostate cancer. *Urology*. 1995; 46: 757-68
718. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol*. 1990; 132: 1051-5
719. Rosenzweig KE, Morgan WR, Lytton B. Prostate specific antigen following radiotherapy for local prostate cancer. *J Urol*. 1995; 153: 1561-4
720. Ross JS, Figge H, Bui HX. Prediction of pathologic stage. *Cancer*. 1994; 74: 2811-8
721. Ross RK, Coetzee GA, Reichardt J, Skinner E, Henderson BE. Does the racial-ethnic variation in prostate cancer risk have a hormonal basis? *Cancer*. 1995; 75: 1778-82
722. Rossignol G, Leandri P, Gautier JR, Quinters H, Gabay-Torbiero L, Tap G. Radical retropubic prostatectomy: complications and quality of life (429 cases, 1983-1989). *Eur Urol*. 1991; 19: 186-91

723. Roth BJ. New therapeutic agents for hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23: 49-55
724. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc.* 1994; 69: 59-68
725. Rukstalis DB, Gerber GS, Vogelzang NJ. Laparoscopic pelvic lymph node dissection: a review of 103 consecutive cases. *J Urol.* 1994; 151: 670-4
726. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF. The frequency of carcinoma and intra-epithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol.* 1993; 150: 379-85
727. Sakr WA, Grignon DJ. Prostate cancer: indicators of aggressiveness. *Eur Urol.* 1997; 32: 15-23
728. Scaletsky R, Koch MO, Eckstein CW. Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by evaluations in prostate specific antigen. *J Urol.* 1994; 152: 129-31
729. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol.* 1992; 23: 211-22
730. Schapira MM, Meade C, Nattinger A. Enhanced decision-making: the use of a videotape decision-aid for patients with prostate cancer. *Patient Educ Couns.* 1997; 30: 119-27
731. Schellhammer PF, Kuban DA, El-Mahdi AM. Treatment of clinical local failure after radiation therapy for prostate carcinoma. *J Urol.* 1993; 150: 1851-5
732. Schellhammer P, Cockett A, Boccon-Gibod L, Gospodarowicz M, Krongrad A, Thompson IM, Scardino P, Soloway M, Adolfsson J. Assessment of endpoints for clinical trials for localized prostate cancer. *Urology.* 1997a; 49: 27-38
733. Schellhammer PF, El-Mahdi AM, Kuban DA, Wright GL. Prostate-specific antigen after radiation therapy: Prognosis by pretreatment level and post-treatment nadir. *Urol Clin North Am.* 1997b; 24: 407-14
734. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1623-34
735. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer: the use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer.* 1993a; 71: 2031-40
736. Schmid HP. Natürlicher Verlauf des Prostatakarzinoms und Konsequenzen für die Früherkennung. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1993b; 82: 1239-43
737. Schmid HP, Ravery V, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Früherkennung des Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung der Dichte des Prostataspezifischen Antigens. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996a; 126: 1530-5
738. Schmid HP. Prostate specific antigen doubling time in diagnosis and follow-up of patients with prostate cancer. *Tumour Marker Update.* 1996b; 8: 71-7
739. Schmid HP, Ravery V, Billebaud T, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Hermieu JF, Delmas V, Boccon-Gibod L. Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels. *Urology.* 1996c; 47: 699-703
740. Schroder FH. Prostate cancer: to screen or not to screen. *Br Med J.* 1993a; 306: 407-8
741. Schroder FH, Boyle P. Screening for prostate cancer - Necessity or nonsense?. *Europ J Cancer.* 1993b; 29a: 656-61
742. Schroder FH, Norming U, Blumenstein BA, Busch C, Van Glabbeke-M, Hoisaeter PA, Johansson JE, Tribukait B. Phase II studies on prostate cancer. *Urology.* 1997; 49: 3-14
743. Schröder F, Tribukait B, Böcking A. Clinical utility of cellular DNA measurements in prostate carcinoma. *Scand J Urol Nephrol.* 1994; 162: 51-63
744. Schröder FH, Denis LJ, Kirkels W, de Koning HJ, Standaert B. European randomized study of screening for prostate cancer. *Cancer.* 1995; 76: 129-34
745. Schröder FH, Bangma CH. The European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC). *Eur Urol.* 1997; 79: 68-71
746. Schuessler WW, Pharand D, Vancaille TG. Laparoscopic standard pelvic node dissection for carcinoma of the prostate: Is it accurate? *J Urol.* 1993; 150: 898-901
747. Schulman CC, Wildschutz T, Zlotta AR. Neoadjuvant hormonal treatment prior to radical prostatectomy: facts and open questions. *Eur Urol.* 1997; 32: 41-7
748. Schulze H, Sökeland J. Prostata-Screening. *Dtsch Ärztebl.* 1995; 92: 31-5
749. Schwartz KL, Kau TY, Severson RK, Demers RY. Prostate-specific antigen in a community screening program. *J Fam Pract.* 1995; 41: 163-8

750. Schwartz KL, Severson RK, Gurney JG, Montie JE. Trends in the stage specific incidence of prostate carcinoma in the Detroit metropolitan area, 1973-1994. *Cancer*. 1996; 78: 1260-6
751. Scott R, Mutchnik DL, Laskowski TZ, Schmalhorst WR. Carcinoma of the elderly: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol*. 1969; 101: 602-7
752. Seaman E, Whang M, Olsson CA, Katz A, Cooner WH, Benson MC. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*. 1993; 20: 653-63
753. Seidman H, Mushinski MH, Gerb SK. Probabilities of eventually developing of dying of cancer - United States, 1985. *CA Cancer J Clin*. 1985; 35: 36-56
754. Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol Assess*. 1997; 1 (2)
755. Semjonow A, Hamm M, Rathert P. Der Quotient aus Prostataspezifischem Antigen und Prostata-volumen. Verbesserte Unterscheidung zwischen benigner Prostatahyperplasie und lokal begrenztem Prostatakarzinom. *Urologe A*. 1993; 32: 250-3
756. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L. Unterschiedliche Bestimmungsverfahren erschweren die Interpretation des prostataspezifischen Antigens. *Urologe A*. 1995; 34: 303-15
757. Semjonow A, Brandt B, Oberpfennig F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate*. 1996a; Suppl. 7: 3-16
758. Semjonow A, Oberpenning F, Brandt B, Zechel C, Brandau W, Hertle L. Impact of free prostate-specific antigen on discordant measurement results of assays for total prostate-specific antigen. *Urology*. 1996b; 48: 10-5
759. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE. Serum prostate-specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ-confined prostate cancer. *Eur Urol*. 1994; 25: 281-7
760. Severson RK, Nomura AMY, Grove JS. A prospective study of demographics, diet and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res*. 1989; 49: 1857-60
761. Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE. Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. *J Urol*. 1980; 124: 626-31
762. Shibata A, Whittemore AS. Genetic predisposition to prostate cancer: possible explanations for ethnic differences in risk. *Prostate*. 1997; 32: 65-73
763. Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. *J Urol*. 1989; 142: 76-82
764. Shinohara K, Wolf JS, Narayan P. Comparison of prostate specific antigen with prostate specific antigen density for 3 clinical applications. *J Urol*. 1994; 152: 120-3
765. Shipley WU, Zeitman AL, Hanks GE. Treatment-related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stage T1 and T2 tumors. *J Urol*. 1994; 152: 1799-805
766. Shrader-Bogen CL, Kjellberg JL, McPherson CP, Murray CL. Quality of life and treatment outcomes: prostate carcinoma patients' perspectives after prostatectomy or radiation therapy. *Cancer*. 1997; 79: 1977-86
767. Sidney S, Quesenberry CP Jr, Sadler MC, Guess HA, Lydick EG, Cattolica EV. Incidence of surgically treated benign prostatic hypertrophy and of prostate cancer among blacks and whites in a prepaid health care plan. *Am J Epidemiol*. 1991; 134: 825-9
768. Silverberg E. Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. *Cancer*. 1987; 60: 692-717
769. Simak R, Eisenmenger M, Hainz A, Kratzik C, Marberger M. Is transrectal ultrasonography needed to rule out prostatic cancer with normal findings at digital rectal examination and normal serum prostate-specific antigen? *Eur Urol*. 1993; 24: 474-8
770. Singer PA, Tasch ES, Stocking C. Sex or survival: trade-offs between quality and quantity of life. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 328-34
771. Sladden MJ, Dickinson JA. General practitioners' attitudes to screening for prostate and testicular cancers. *Med J Aust*. 1995; 162: 410-3
772. Slawin KM, Ohori M, Dillioglulil O, Scardino PT. Screening for prostate cancer: an analysis of the early experience. *CA Cancer J Clin*. 1995; 45: 134-47
773. Smith DC, Pienta KJ. The use of prostate-specific antigen as a surrogate end point in the treatment of patients with hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 433-7
774. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*. 1994a; 152: 1163-7

775. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostatic specific antigen based screening. *J Urol.* 1994b; 152: 1732-6
776. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology.* 1995; 45: 70-4
777. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *J Am Med Assoc.* 1996; 276: 1309-15
778. Smith JA, Hernandez AD, Wittwer CJ. Long-term follow up after radical prostatectomy. Identification of prognostic variables. *Urol Clin North America* 1991; 18: 473-6
779. Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: Results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol.* 1997; 157: 902-6
780. Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? *J Urol.* 1997; 157: 2212-8
781. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am.* 1997; 24: 253-9
782. Soloway MS, Hachiya T, Civantos F. Androgen deprivation prior to radical prostatectomy for T2B and T3 prostate cancer. *Urology.* 1994; 43: 52-6
783. Sox HC Jr. Preventive health service in adults. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1589-95
784. Spitz MR, Currier RD, Fueger JJ. Familiar patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J Urol.* 1991; 146: 1305-7
785. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987; 317: 909-16
786. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol.* 1989; 141: 1076-83
787. Stamey TA, Villers AA, Mcneal JE. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection. *J Urol.* 1990; 143: 1166-73
788. Stamey TA. Second Stanford conference on international standardization of prostate-specific antigen immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology.* 1995a; 45: 173-84
789. Stamey TA. Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology.* 1995b; 45: 2-12
790. Stamey TA. Some comments on progress in the standardization of immunoassays for prostate-specific antigen. *Brit J Urol.* 1997; 79: 49-52
791. Statistisches Landesamt Saarland. Morbidität und Mortalität an bösartigen Neubildungen im Saarland 1993. Sonderheft Nr. 186. Saarbrücken 1996
792. Stein A, DeKernion JB, Smith RB. Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ confined and locally extensive prostate cancer. *J Urol.* 1992; 147: 942-6
793. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate.* 1990; 17: 337-47
794. Steineck G, Adolfsson J. Bias due to observation of different parts of a nonconstant hazard curve over time. *Urology.* 1996; 48: 105-9
795. Steinfeld AD. Questions regarding the treatment of localized prostate cancer. *Radiology.* 1992; 184: 593-8
796. Stenman UH, Hakama M, Knekt P, Aromaa A, Teppo L, Leinonen J. Serum concentrations of prostate specific antigen and its complex with alpha1-antichymotrypsin before diagnosis of prostate cancer. *Lancet.* 1994; 344: 1594-8
797. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM. Problems in the determination of prostate specific antigen. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1996; 34: 735-40
798. Stenman UH. Prostate-specific antigen, clinical use and staging: an overview. *Brit J Urol.* 1997; 79: 53-60
799. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer.* 1997; 79: 104-9
800. Stewart-Brown S, Farmer A. Screening could seriously damage your health - Decisions to screen must take account of the social and psychological costs. *Br Med J.* 1997; 314: 533-4
801. Stilmant MM, Freelund MC, Morenas A. Expanded role for fine needle aspiration of the prostate.

- Cancer. 1989; 63: 583-92
802. Stilmant MM, Kuligowska E. Transrectal ultrasound screening for prostatic adenocarcinoma with histopathological correlation. Factors affecting specificity. *Cancer*. 1993; 71: 2041-7
803. Stone NN, DeAntoni EP, Crawford ED, The Prostate Cancer Education Council. Screening for prostate cancer by digital rectal examination and prostate-specific antigen. Results of prostate cancer awareness week, 1989-1992. *Urology*. 1994; 44: 18-25
804. Studer UE, Thalmann G, Zingg EJ. Radical prostatectomy or wait-and-watch? *Eur Urol*. 1993; 24: 24-8
805. Surya BV, Provet J, Johanson KE. Anastomotic strictures following radical prostatectomy: risk factors and management. *J Urol*. 1990; 143: 755-8
806. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Mass screening for prostate cancer. *Int J Cancer* 1996; 9 (Suppl. 9): 1-73
807. Syed AM, Puthawala A, Austin P. Temporary iridium-192 implant in the management of carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1992; 69: 2515-24
808. Tchetgen MB, Oesterling JE. The role of prostate-specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 1995; 22: 333-44
809. Tchetgen MN, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 283-91
810. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol*. 1991a; 145: 984-7
811. Terris MK, Freiha FS, McNeal, Stamey TA. Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinical undetected prostate cancer. *J Urol*. 1991b; 146: 78-84
812. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol*. 1992a; 148: 829-32
813. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Estimation of prostate cancer volume by transrectal ultrasound imaging. *J Urol*. 1992b; 147: 855-7
814. Terris MK, Stamey TA. Utilization of polyclonal serum prostate specific antigen levels in screening for prostate cancer: a comparison with corresponding monoclonal values. *Brit J Urol*. 1994; 73: 61-4
815. Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM. Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology*. 1995; 45: 75-80
816. Theiß M, Tack W, Frohmüller H. Vorsorgeuntersuchungen bei urologischen Tumorerkrankungen. *Med Welt*. 1996; 47: 493-7
817. Theiß M, Langer W, Hofmockel G, Frohmüller H. Radical prostatectomy as primary monotherapy in capsular-penetrating prostate cancer. Results over 15 years. *Urologe A*. 1997; 36: 343-7
818. Thiel RP, Oesterling JE, Wojno KJ, Partin AW, Chan DW, Carter HB, Stamey TA, Prestigiacomo AR, Brawer MK, Petteway JC, Carlson G, Luderer AA. Multicenter comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen. *Urology*. 1996; 48: 45-50
819. Thompson IM, Ernst JE, Gangai MP, Spence CR. Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol*. 1984; 132: 690-2
820. Thompson IM, Rounder JB, Teague JL, Peek M, Spence CR. Impact of routine screening for adenocarcinoma of the prostate on stage distribution. *J Urol*. 1987; 137: 424-6
821. Thompson IM, Zeidman EJ. Current urological practice: routine urological examination and early detection of carcinoma of the prostate. *J Urol*. 1992; 148: 326-30
822. Thompson IM, Peretsman SJ. Expectant management of carcinoma of the prostate. *Advances in Urology*. 1993; 6: 189-224
823. Thompson IM. Observation alone in the management of localised prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology*. 1994; 43: 41-6
824. Thon WF, Gadban F, Truss MC, Kuczyk M, Hartmann U, Jonas U. Prostate-specific antigen density - a reliable parameter for the detection of prostate cancer? *World J Urol*. 1996; 14: 53-8
825. Tibblin G, Welin L, Bergstrom R, Ronquist G, Norlen BJ, Adami HO. The value of prostate specific antigen in early diagnosis of prostate cancer: the study of men born in 1913. *J Urol*. 1995; 154: 1386-9
826. Torp-Pedersen S, Littrup FL, Siders DB. Transrectal biopsy of the prostate guided with transrectal US: longitudinal and multiplanar scanning. *Radiology*. 1989; 170: 23-7
827. Torp-Pedersen S, Littrup PJ, Lee F. Early prostate cancer: diagnostic costs of screening transrec-

- tal US and digital rectal examination. *Radiology*. 1988; 169: 351-4
828. Trachtenberg J.. Progress in complete androgen blockade. *Eur Urol*. 1997; 31: 8-27
829. Trapasso JG, DeKernion JB, Smith RB. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 1994; 152: 1821-5
830. Tsukamoto T, Kumamoto Y, Masumori N, Itoh N, Matsukawa M, Takahashi A, Umehara T, Takagi Y. Mass screening for prostate carcinoma: a study in Hokkaido, Japan. *Europ J Cancer*. 1995; 27: 177-81
831. Türkeri L, Tarcan T, Biren T, Kullu S, Akdas A. Transrectal ultrasonography versus digitally guided prostate biopsies in patients with palpable lesions on digital rectal examination. *Brit J Urol*. 1995; 76: 184-6
832. Türkeri L, Tarcan T, Biren T, Kullu S, Akdas A. Correlation of transrectal ultrasonography and core biopsies with pathology results in radical prostatectomy specimens. *Int J Urol*. 1996; 3: 459-61
833. Ukimura O, Durrani O, Babaian RJ. Role of PSA and its indices in determining the need for repeat prostate biopsies. *Urology*. 1997; 50: 66-72
834. US Congress. Office of Technology Assessment. Costs and effectiveness of prostate Cancer Screening in Elderly Men, OTA-BP-H-145. Washington, DC U.S. Government Printing Office. 1995
835. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: commentary on the recommendations of the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The U.S. Preventive Service Task Force. *Am J Prev Med*. 1994; 10: 187-93
836. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Guide to clinical preventive services. 2nd ed. 1996: 119-34
837. Uzzo RG, Wei JT, Waldbaum RS, Perlmutter AP, Byrne JC, Vaughan ED Jr. The influence of prostate size on cancer detection. *Urology*. 1995; 46: 831-6
838. Valerianova Z, Gill C, Duffy SW. Trends in the incidence of various cancers in Bulgaria, 1981-1990. *Int J Epidemiol*. 1994; 23: 1117-26
839. Van Cangh PJ, De Nayer P, Sauvage P, Tombal B, Elsen M, Lorge F, Opsomer R, Wese FX. Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio is superior to total-PSA in differentiating benign prostate hypertrophy from prostate cancer. *Prostate Suppl*. 1996a; 7 Suppl.: 30-4
840. Van Cangh PJ, De Nayer P, De Vischer L, Sauvage P, Tombal B, Lorge F, Wese FX, Opsomer R. Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/mL total PSA. *Urology*. 1996b; 48: 67-70
841. van Duijnhoven HLP, Pequeriaux NCV, van Zon JPHM, Blankenstein MA. Large discrepancy between prostate-specific antigen results from different assays during longitudinal follow-up of a prostate cancer patient. *Clin Chem*. 1996; 42: 637-41
842. van Iersel MP, Witjes WPJ, Thomas CMG, Segers MFG, Oosterhof GON, Debruyne FMJ. Review on the simultaneous determination of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen. *Prostate Suppl*. 1996; 7 Suppl.: 48-57
843. Varenhorst E, Pedersen KV, Carlsson P. Screening for carcinoma of the prostate in a randomly selected population using duplicated digital rectal examination. *Acta Oncol*. 1991; 30: 273-5
844. Varenhorst E, Carlsson P, Capik E, Löfman O, Pedersen KV. Repeated screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *Acta Oncol*. 1992; 31: 815-21
845. Vashi AR, Oesterling JE. Percent free prostate-specific antigen: entering a new era in the detection of prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 1997; 72: 337-44
846. Veneziano S, Pavlica P, Querze R, Nanni G, Lalanne MG, Vecchi F. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*. 1990; 18: 112-6
847. Vessella RL, Noteboom J, Lange PH. Evaluation of the Abbott Imx automated immunoassay of prostate specific antigen. *Clin Chem*. 1992; 38: 2044-54
848. Vessella RL, Lange PH. Issues in the assessment of prostate-specific antigen immunoassays. An update. *Urol Clin North Am*. 1997; 24: 261-8
849. Vicini FA, Horwitz EM, Gonzales J, Martinez AA. Treatment options for localized prostate cancer based on pretreatment serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 1997; 158: 319-25
850. Vijayakumar S, Quadri SF, Karrison TG. Localized prostate cancer: use of serial prostate-specific

- antigen measurements during radiotherapy. *Radiology*. 1992; 184: 271-4
851. Villers A, McNeal JE, Redwine EA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 1989; 142: 763-8
852. Viswanath S, Palmer MA, Ojha HO, Desmond AD. Routine estimation of prostate specific antigen prior to clinic attendance in patients with symptoms of bladder outlet obstruction. *Brit J Urol*. 1993; 72: 187-9
853. Vleeming R, de Craen AJM, de Reijke TM, van Andel G, Kurth KH. Does prostate-specific antigen density alter decision making on biopsy? *Eur Urol*. 1996; 29: 10-4
854. Vogl M, Muller MM, Holtl W. Clinical usefulness of percentage of free serum prostate specific antigen. *Clin Chim Acta*. 1997; 258: 79-90
855. Volk RJ, Cantor SB, Spann SJ, Cass AR, Cardenas MP, Warren MM. Preferences of husbands and wives for prostate cancer screening. *Arch Fam Med*. 1997; 6: 72-6
856. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy G P, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer. Update, 1997. *CA Cancer J Clin*. 1997; 47: 261-5
857. Voss JD. Prostate cancer, screening, and prostate-specific antigen. *J Gen Intern Med*. 1994; 9: 468-74
858. Waaler G, Ludvigsen TC, Runden TÖ. Digital rectal examination to screen for prostatic cancer. *Eur Urol*. 1988; 15: 34-6
859. Walsh PC, Lepor H. The role of radical prostatectomy in the management of prostatic cancer. *Cancer*. 1987; 60: 526-37
860. Walsh PC. Using prostate-specific antigen to diagnose prostate cancer: sailing in uncharted waters. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 948-9
861. Walsh PC, Partin A, Epstein J. Cancer control and quality of life following anatomical radical retro-pubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol*. 1994; 152: 1831-6
862. Walsh PC, Brooks JD. The Swedish prostate cancer paradox. *J Am Med Assoc*. 1997; 277: 497-8
863. Walther PJ. Prostate cancer screening. Why the controversy? *Surg Oncol Clin N Am*. 1995; 4: 315-34
864. Walz PH, Schoppmann T, Büscher C, Ennen J, Schriewer H. Influence of prostatic disease and prostatic manipulations on the concentration of prostate-specific antigen. *Eur Urol*. 1992; 22: 20-6
865. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979; 17: 159-63
866. Warner J, Whitmore WF. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *J Urol*. 1994; 152: 1761-5
867. Wasson JH, Cushman CC, Bruskewitz RC, Littenberg B, Mulley AG, Wennberg JE. A structural literature review of treatment for localized prostate cancer. *Arch Fam Med*. 1993; 2: 487-93
868. Waterbor JWW, Bueschen AJ. Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes Control*. 1995; 6: 267-74
869. Watson R, Soloway MS. Is there a role for induction androgen deprivation prior to radical prostatectomy? *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996; 10: 627-41
870. Waymont B, Lynch TH, Dunn J. Treatment preferences of urologists in Great Britain and Ireland in the management of prostate cancer. *Brit J Urol*. 1993; 71: 577-82
871. Weining C, Semjonow A, Hertie L. Nutzen verschiedener Verfahren zur Verbesserung der Spezifität von PSA in der Prostatakarzinomdiagnostik. *Urologe B*. 1997; 37: 216-20
872. Weißbach L. Früherkennung beim Prostatakarzinom. *Urologe A*. 1992; 31: 193-4
873. Welch HG, Black WC. Evaluating randomized trials of screening. *JGIM*. 1997; 12: 118-24
874. Werner-Wasik M, Whittington R, Malkowicz SB, Corn BW., Arger P, Reisinger S, Langlotz C, Alexander A, D'Amico AV, Hyslop T, Gomella L, Brownstein K, Wein AJ. Prostate imaging may not be necessary in nonpalpable carcinoma of the prostate. *Urology*. 1997; 50: 385-9
875. Whitmore WF, Warner JA, Thompson IM. Expectant management of localised prostatic cancer. *Cancer*. 1991; 67: 1091-6
876. Whitmore WF, Adolfsson J, Steineck G. Conservative management of localized prostatic cancer. *Am J Clin Oncol*. 1992; 15: 446-52
877. Whitmore WF. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *Sem Oncol*. 1994a; 21: 560-8

878. Whitmore WF Jr. Localised prostatic cancer: management and detection issues. *Lancet*. 1994b; 343: 1263-7
879. Wilt TJ, Brawer MK. The prostate cancer intervention versus observational trial: a randomized trial comparing radical prostatectomy versus expectant management for the treatment of clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1994; 152: 1910-4
880. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin*. 1995; 45: 8-30
881. Wingo PA, Landis S, Ries LAG. An adjustment to the 1997 estimate for new prostate cancer cases. *Ca Cancer J Clin*. 1997; 47: 239-42
882. Wolf AM, Nasser JF, Wolf AM, Schorling JB. The impact of informed consent on patient interest in prostate-specific antigen screening. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 1333-6
883. Wolf AMD, Philbrick JT, Schorling JB. Predictors of interest in prostate-specific antigen screening and the impact of informed consent: what should we tell our patients? *Am J Med*. 1997; 103: 308-14
884. Wolf JS, Shinohara K, Carroll PR. Combined role of transrectal ultrasonography, gleason score, and prostate-specific antigen in predicting organ-confined prostate cancer. *Urology*. 1993a; 42: 131-7
885. Wolf JS, Shinohara K, Kerlikowske KM. Selection of patients for laparoscopic pelvic lymphadenectomy prior to radical prostatectomy: a decision analysis. *Urology*. 1993b; 42: 680-8
886. Wolf JS, Cher M, Dall'era M. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol*. 1995; 153: 993-9
887. Wolff JM, Scholz A, Boeckmann W, Jakse G. Differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer employing prostatic-specific antigen density. *Eur Urol*. 1994; 25: 295-304
888. Wolff JM, Jakse G. Das prostataspezifische Antigen in der Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Dtsch Med Wochenschr*. 1996a; 121: 1508-14
889. Wolff JM, Borchers H, Effert PJ, Habib FK, Jakse G. Free-to-total prostate-specific antigen serum concentrations in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Brit J Urol*. 1996b; 78: 409-13
890. Wolff JM, Boeckmann W, Borchers H, Handt S, Reineke T, Jakse G. Prostate-specific antigen: insufficient discrimination between benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostate cancer. *Urol Int*. 1996c; 57: 170-4
891. Wolff JM, Borchers H, Boeckmann W, Habib FK, Jakse G. [Improved discrimination between prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia by determination of free prostate-specific antigen percentage]. *Urologe A*. 1997; 36: 255-8
892. Womeodu RJ, Bailey JE. Barriers to cancer screening. *Med Clin North Am*. 1996; 80: 115-33
893. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1401-5
894. Woolf SH. Should we screen for prostate cancer? Men over 50 have a right to decide for themselves. *Br Med J*. 1997; 314: 989-90
895. Yatani R, Shiraishi T, Nakakuki K. Trends in frequency of latent prostate carcinoma in Japan from 1965-1979 to 1982-1986. *J Natl Cancer Inst*. 1988; 80: 683-7
896. Yu H, Chie WC, Hsieh CH, Tsai CC, Lai MK. Clinical efficacy of prostate-specific antigen testing in patients with prostate disease. *J Formosan Med Assoc*. 1996; 95: 782-8
897. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate-specific antigen levels. *J Urol*. 1992; 147: 810-4
898. Zagars GK, Sherman NE, Babaian RJ. Prostate-specific antigen and external beam radiotherapy in prostate cancer. *Cancer*. 1991; 67: 412-20
899. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer*. 1997; 79: 1370-80
900. Zaridze DG, Boyle P. Cancer of the prostate: Epidemiology and aetiology. *Brit J Urol*. 1987; 59: 493-502
901. Zelefsky MJ, Whitmore WF, Leibel SA. Impact of transurethral resection on the long-term outcome of patients with prostatic carcinoma. *J Urol*. 1993; 150: 1860-4
902. Zhang G, Wasserman NF, Sidi AA, Reinberg Y, Reddy PK. Long-term followup results after ex-

- pectant management of stage A1 prostatic cancer. *J Urol.* 1991; 146: 99-103
903. Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU. Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: analysis of freedom from PSA failure. *Urology.* 1993; 42: 292-9
904. Zimmern PE, Leach GE. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer. *Cancer.* 1995; 75 Supplement 7: 1944-8
905. Zincke H, Blute ML, Fallen MJ. Radical prostatectomy for stage A adenocarcinoma of the prostate: staging errors and their implications for treatment recommendations and disease outcome. *J Urol.* 1991; 146: 1053-8
906. Zincke H, Bergstrath EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, Martin SK, Oesterling JE. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 2254-63
907. Zippe CD. Cryosurgery of the prostate: techniques and pitfalls. *Urol Clin North Am.* 1996; 23: 147-63
908. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol.* 1997; 157: 1315-21

Anhang

Dokumentation zum Thema „PSA-Screening“

Doku 1: HTA-Reporte, Reviews, Richtlinien	
Review-Nr: 5 - PSA-Screening	
Berücksichtigte Einrichtungen	
CRD	<input checked="" type="checkbox"/>
CC	<input checked="" type="checkbox"/>
UKCHO	<input type="checkbox"/>
KEZ/ ZFR	<input type="checkbox"/>
SBU	<input checked="" type="checkbox"/>
TNO-VG	<input type="checkbox"/>
ANDEM	<input type="checkbox"/>
AHCPR	<input checked="" type="checkbox"/>
CCOHTA	<input checked="" type="checkbox"/>
ECRI	<input type="checkbox"/>
Andere:	
OTA	
NHS R&D Health Technology Assessment (NHS 1+2)	
NHS R&D (NHS 3)	
USPSTF	
Bericht von Coley, 1997 (in: <i>Ann Intern Med</i>)	
Bericht von Barry, 1995 (in: <i>Urology</i>)	
BCOHTA	
CETS	

Doku 2: Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien	
Review-Nr. 5 - PSA-Screening	
Berücksichtigte Jahrgänge: von: 1/ 1990	bis: 12 / 1997
Berücksichtigte Datenbanken	
MEDLINE	<input checked="" type="checkbox"/>
EMBASE	<input checked="" type="checkbox"/>
DARE	<input checked="" type="checkbox"/>
CC	<input checked="" type="checkbox"/>
TA-Datenbanken	<input checked="" type="checkbox"/>
Andere: Current Contents	<input checked="" type="checkbox"/>
Weitere Datenquellen: (falls ja, bitte gesondert spezifizieren)	Ja
Referenzlisten	<input type="checkbox"/>
Kongreßbände	<input type="checkbox"/>
Expertenbefragung	<input type="checkbox"/>
Fachgesellschaften	<input checked="" type="checkbox"/>
Forschungsrichtungen	<input type="checkbox"/>
Andere: Journal of Urology, Urology, Prostate,European Urology	<input checked="" type="checkbox"/>

Doku 2a - Datenbank -Suchstrategie	
Review Nr. 5 - PSA-Screening	
Datenbank: Medline 1990-1997	Software: WinSpirs
#1	"PROSTATE-SPECIFIC-ANTIGEN"/ all sub-headings
#2	PROSTATIC-NEOPLASMS"/ classification , diagnosis , drug-therapy , economics , epidemiology , mortality , prevention-and-control , radiotherapy , surgery , ultrasonography
#3	LA=ENGLISH
#4	LA=GERMAN
#5	#1 or #2
#6	#3 or #4
#7	#5 and #6

Kommentar: Weitere Recherchen ohne Mesh-Terminologie und Erweiterungen um Begriffe wie "Screening", "diagnostic accuracy", etc. ergaben keine relevanten anderen Ergebnisse. Dafür wurden in Handarbeit die Ergebnisse dieser Recherchen (mehr als 5000 Artikel) einzeln auf Relevanz für diesen Bericht gecheckt.

Die detaillierten Recherchen in den folgenden Datenbanken erfolgten manuell auf der Grundlage der folgenden Recherchen:

- Datenbank: Current Contents w/abstract: 1990 bis 3/1998
Handrecherche aller Zeitschriften aus den Gruppen:
 - Environmental Medicine & Public Health
 - Endocrinology, Metabolism & Nutrition
 - General & Internal Medicine
 - Oncology
 - Surgery
 - Urology & Nephrology
- Datenbank: DARE
- Software: Cochrane Library, BMJ Publishing, London
alle bisher erschienen Ausgaben mit den Suchbegriffen:
 - Prostate
 - Prostate-specific antigen
 - PSA
 - Cancer
- Datenbank: Cochrane-Database of Systematic Reviews
Software: Cochrane Library, BMJ Publishing, London
 - Prostate
 - Prostate-specific antigen
 - PSA
 - Cancer

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 - PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Mass screening for prostate cancer.			
Autoren: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)			
Quelle: Int J Cancer 1996; 9 (Suppl.9): 1-73			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input checked="" type="checkbox"/>	systematischen Review	<input type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
		ja	nein
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			unklar
			<input type="checkbox"/>
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?			
2. Wurde die Intervention beschrieben , unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluß-, Ausschlußkriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Wurden Homogenitätstests durchgeführt?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Werden Konfidenzintervalle angegeben?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kosten?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 – PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Costs and Effectiveness of Prostate Cancer Screening in Elderly Men			
Autoren: US Congress. Office of Technology Assessment (OTA), 1995			
Quelle: Washington, DC U.S. Government Printing Office, May 1995			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input checked="" type="checkbox"/>	systematischen Review	<input type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
		ja	nein
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			unklar
			<input type="checkbox"/>
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?			
2. Wurde die Intervention beschrieben , unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluß-, Ausschlußkriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Wurden Homogenitätstests durchgeführt?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Werden Konfidenzintervalle angegeben?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosten?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 – PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: The diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales. (NHS 1), 1997			
Autoren: Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J			
Quelle: Br J Urol 1997; 79 (Suppl.3): 1-32			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input checked="" type="checkbox"/>	systematischen Review	<input type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
		ja	nein
		unklar	
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?			
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurde die Intervention beschrieben, unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Homogenitätstests durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
Werden Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigen Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 – PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Screening for cancer of the prostate: an evaluation of benefits, unwanted health effects and costs. Montreal 1995.			
Autoren: Conseil d'évaluation des technologies de la sante du Quebec (CETS), 1995			
Quelle: Conseil d'évaluation des technologies de la sante du Quebec (CETS), 1995			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input checked="" type="checkbox"/>	systematischen Review	<input type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
		ja	nein
		unklar	
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?			
	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurde die Intervention beschrieben, unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluß-, Ausschlußkriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Homogenitätstests durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
Werden Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 – PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer.			
Autoren: Green CJ, Hadorn D, Bassett K, Kazanjian A			
Quelle: British Columbia Office of Health Technology Assessment (BCOHTA). Vancouver, 1993			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input checked="" type="checkbox"/>	systematischen Review	<input type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
		ja	nein
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			unklar
			<input type="checkbox"/>
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?			
2. Wurde die Intervention beschrieben, unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluss-, Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Wurden Homogenitätstests durchgeführt?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Werden Konfidenzintervalle angegeben?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 – PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Prostate cancer screening.			
Autoren: Australian Health Technology Advisory Committee (AHTAC), 1996			
Quelle: Australian Government Publishing Service. Canberra, 1996			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input checked="" type="checkbox"/>	systematischen Review	<input type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
	ja	nein	unklar
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurde die Intervention beschrieben , unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluß-, Ausschlußkriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Wurden Homogenitätstests durchgeführt?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Werden Konfidenzintervalle angegeben?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kosten?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 - PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer.			
Autoren: Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D			
Quelle: Health Technol Assess 1997; 1 (2). NHS 2, 1997			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input checked="" type="checkbox"/>	systematischen Review	<input type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
		ja	nein
		unklar	
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?			
<input checked="" type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar			
2. Wurde die Intervention beschrieben , unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluss-, Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Wurden Homogenitätstests durchgeführt?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Werden Konfidenzintervalle angegeben?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 – PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Should medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part I-IV			
Autoren: Barry MJ, Fleming C, Coley CM, Wasson JH, Fahs MC, Oesterling JE			
Quelle: Urology. 1995; 46: 2-13; 125-41; 277-89; 445-61			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input type="checkbox"/>	systematischen Review	<input checked="" type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
		ja	nein
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		unklar	<input type="checkbox"/>
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?			
2. Wurde die Intervention beschrieben, unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Wurden Homogenitätstests durchgeführt?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Werden Konfidenzintervalle angegeben?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosten?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigen Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 – PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Screening for prostate cancer.			
Autoren: NHS Centre for Reviews and Dissemination			
Quelle: Effectiveness Matters 1997; 2 (2) NHS Centre for Reviews and Dissemination (NHS 3), 1997			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht <input type="checkbox"/>	systematischen Review <input checked="" type="checkbox"/>	Meta-Analyse <input type="checkbox"/>	
Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/>	Konsensuspapier <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>	
	ja	nein	unklar
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurde die Intervention beschrieben , unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Einschluss-, Ausschlusskriterien definiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Wurden Homogenitätstests durchgeführt?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Werden Konfidenzintervalle angegeben?</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			

Checkliste 1: Sekundärprodukte			
Bericht-Nr.: 5 – PSA-Screening			
Referenz-Nr.: (Quelle:)			
Titel: Early detection of prostate cancer. Part I-II. Screening for prostate cancer.			
Autoren: Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG, Fahs MC. American College of Physicians (ACP)			
Quelle: Ann Intern Med. 1997; 126: 394-406; 468-79; 480-4			
Bei dem vorliegenden Dokument handelt es sich um:			
HTA-Bericht	<input type="checkbox"/>	systematischen Review	<input checked="" type="checkbox"/>
Praxisrichtlinie	<input checked="" type="checkbox"/>	Konsensuspapier	<input type="checkbox"/>
		Meta-Analyse	<input type="checkbox"/>
		Andere	<input type="checkbox"/>
		ja	nein
		unklar	
1. Gibt es eine präzise formulierte Forschungsfrage?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wurde die Intervention beschrieben , unter den Aspekten:			
Epidemiologie der Zielkondition		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
(Entwicklungs-)stand der Technologie		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Efficacy**		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effectiveness**		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nebenwirkungen		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Praxisvariation		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostengesichtspunkten		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
sozioökonomischen, ethischem Impact		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Methodik			
Ist die Literaturrecherche nachvollziehbar dokumentiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden der Forschungsfrage entsprechende (patientenzentrierte) Ergebnisparameter verwendet?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Vorgehen bei der Datenextraktion dokumentiert?</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Vorgehen bei der Datensynthese dokumentiert?</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Wurden Homogenitätstests durchgeführt?</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ergebnisse			
<i>nur bei Meta-Analysen:</i>			
<i>Werden Konfidenzintervalle angegeben?</i>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bei qualitativer Synthese:			
Ist die Informationssynthese nachvollziehbar dokumentiert?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es eine Bewertung der bestehenden Evidenz?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Werden Empfehlungen ausgesprochen?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gibt es ein „grading“ der Empfehlungen auf der Basis der bestehenden Evidenz?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Übertragbarkeit der internationalen/ ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen:			
Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Epidemiologie der Zielkondition?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Versorgungsstrukturen?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vergütungssysteme?		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kosten?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Indikationsstellung?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Patientenpräferenzen?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sozioökonomischen Konsequenzen?		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bitte im Text kommentieren:			
Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus?			
Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigem Informations- und Forschungsbedarf.			
Anmerkungen:			
** ist Gegenstand dieser Bewertung			