

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Stärken und Schwächen des  
PSA-Wertes als Screeningparameter**

Schröder F

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2006; 13 (Sonderheft*

*1) (Ausgabe für Österreich), 7-8*

**Homepage:**

**[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

**Indexed in Scopus**

**Member of the**



**[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)**

**Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz**

**P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz**

# STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DES PSA-WERTES ALS SCREENINGPARAMETER

STÄRKEN UND  
SCHWÄCHEN DES  
PSA-WERTES ALS  
SCREENING-  
PARAMETER

Dank des PSA-Screenings werden heutzutage Prostatakarzinome in früheren Stadien entdeckt als noch vor einigen Jahren. Doch immer häufiger muß man sich die Frage nach der Definition des Normalwertes stellen, bzw. Überlegungen zum weiteren Prozedere vornehmen. Da sich hinter jedem PSA-Wert ein Karzinom verbergen könnte, sei der Wert auch noch so gering, stellt sich in Folge die Frage, ob es überhaupt notwendig ist, jedes dieser Karzinome zu entdecken, oder ob nicht ein etwas späterer Diagnosezeitpunkt die weitere Prognose unbeeinträchtigt ließe. Insofern ist eine Gratwanderung zwischen möglichst früher Diagnose und Überdiagnostik zu bewältigen, die im Rahmen der folgenden Ausführungen näher beleuchtet wird.

## PSA-WERT ALS BASIS FÜR DAS SCREENING

Von Rotterdam aus wird die „European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer“ (ERSPC) koordiniert, mit dem Ziel zu beweisen, daß eine Frühdiagnostik die Prostatakarzinomsterblichkeit senkt. Eine Auswertung der Befunde der ersten 10.000 nicht voruntersuchten Männer zwischen 55 und 74 Jahren ergab, daß etwa 66 % einen PSA-Wert unter 2 ng/ml, etwa 12 % einen Wert zwischen 2 und 2,9 ng/ml und etwa 19 % einen PSA-Wert über 3 ng/ml aufwiesen. Der Grenzwert von 3 ng/ml würde demnach dazu führen, daß man etwa 20 % aller Männer dieser Altersgruppe biopsieren müßte. Erwartungsgemäß war die Wahrscheinlichkeit, bei Werten zwischen 0 und 0,9 ng/ml ein Karzinom anzutreffen, sehr gering. Am Beginn der Studie war ein auffälliger digital-rektaler Befund das Kriterium für eine Biopsie. Von 3599 Männern mit einem Ausgangs-PSA-Wert zwischen 0 und 0,9 ng/ml fand man nach Biopsien von 189 Männern bei lediglich 4 Probanden ein Karzinom und für die entsprechende Diagnose waren 45,8 Biopsien notwendig. Bei 702 Männern mit PSA-Werten zwischen 3 ng/ml und 3,9 ng/ml wurden nach 174 Biopsien bei 44 Patienten Karzinome entdeckt, und bei 1063 Probanden mit PSA-Werten  $\geq 4$  und  $< 10$  ng/ml fand man nach 985 Biopsien bei bereits 241 Patienten ein Prostatakarzinom. Da sich die Sensitivi-

tät der digital-rektalen Untersuchung bei niedrigen PSA-Werten als sehr gering erwies, wurde von der Anwendung dieser – als Screeningmethode – abgesehen.

## VERMEIDUNG DER ÜBERDIAGNOSTIK

Womit sich Verfechter von Screeningprogrammen häufig auseinanderzusetzen haben, ist der Vorwurf der Überdiagnostik. Vor der PSA-Ära war die Relation zwischen Inzidenz und Mortalität 2:1. Von 2 diagnostizierten Prostatakarzinompatienten verstarb einer am Tumorleiden und der zweite aufgrund anderer Erkrankungen. Momentan liegt in Amerika die Inzidenz-Mortalitäts-Ratio bei 17,2:1. Diese Problematik versuchte man im Rahmen der ERSPC ebenfalls näher zu beleuchten: Minimale Tumoren wurden als Prostatakarzinome mit einem Volumen  $< 0,5$  ml, einem Gleason-Grad  $< 4$  und einem lokalisierten Stadium definiert. Einerseits sank mit zunehmenden PSA-Werten die Anzahl der minimalen Tumoren von 67 % bei PSA-Werten  $< 3$  ng/ml auf 13 % bei PSA-Werten  $> 10$  ng/ml, andererseits stieg im Rahmen des Screenings die Gesamtanzahl der minimalen Tumoren von 33 % auf 43 % nach 4 Jahren an. Ein Blick auf die Inzidenz aggressiver Tumoren zum Zeitpunkt 0 und nach 4 Jahren zeigt, daß auch in diesem Fall ein 4-Jahres-Intervall ebenso wie in Hinblick auf das Auftreten minimaler Tumoren vertretbar ist. So zeigten sich zum Zeitpunkt 0 bei 25,7 % der biopsierten Patienten Karzinome, 4 Jahre später lag der Prozentsatz bei 30,6 %.

## DIE DIGITAL-REKTALE UNTERSUCHUNG

Catalona untersuchte 1994 bei über 50-jährigen Männern, ob durch die digital-rektale Untersuchung (DRE) bei Patienten mit einem PSA-Wert  $< 4$  ng/ml die Detektion von aggressiven Tumoren gesteigert werden konnte und fand, daß genau das Gegenteil der Fall war. Patienten mit PSA-Werten  $< 4$  ng/ml hatten großteils gut differenzierte Tumoren, unabhängig davon, ob die DRE positiv oder negativ war. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei den ERSPC-Rotterdam-Daten. Bei 3629 Männern mit einem

PSA-Wert  $\leq 3,9$  ng/ml wurden aufgrund einer suspekten digital-rektalen Untersuchung 142 Biopsien durchgeführt und lediglich 17 Karzinome entdeckt, das entspricht einem PPV von 12 und einer Detektionsrate von 0,5 %.

In einem kürzlich publizierten Artikel von Thompson wurde der Frage nach der Möglichkeit der Definition eines Cut-Off-Wertes mit hoher Sensitivität und hoher Spezifität für das Monitoring gesunder Männer nachgegangen. Es zeigte sich, daß bei einem PSA-Cut-Off-Wert von 4 ng/ml 79,5 % der Prostatakarzinome und 59,6 % der Karzinome mit einem Gleasongrad  $\geq 7$  und bei einem PSA-Cut-Off-Wert von 2 ng/ml 47,4 % der gesamten Karzinome und 24,4 % der Karzinome mit einem Gleasongrad  $\geq 7$  übersehen worden wären. Die Ergebnisse dieser Studie relativieren somit die Definition „Normalwert“ beim PSA-Screening.

## DER OPTIMALE PSA-CUT-OFF-WERT

Welch publizierte kürzlich Daten über die Konsequenzen einer Senkung des Cut-Off-Wertes zur Biopsieindikation auf 2,5 ng/ml. Zusätzlich zu 1,5 Millionen Amerikanern im Alter von 40–69 Jahren, die aufgrund von PSA-Werten  $\geq 4$  ng/ml biopsiert worden wären, kämen 1,8 Millionen Patienten hinzu. Dies wären insgesamt 3,3 Millionen Männer, von denen sich 1,35 Millionen als falsch positiv herausstellen würden. Bei einer Rate von 0,3 % an wahrscheinlichen septischen Komplikationen nach einer Biopsie müßten 9900 Männer zusätzlich stationär aufgenommen werden.

Des weiteren stellt sich die Frage, ob alle Tumoren mit einem hohen Gleason-Score sofort entdeckt werden müssen. Dies ist insofern dann nicht der Fall, wenn entsprechende Selektionskriterien etabliert, klare Follow-up-Schemata eingehalten und entsprechende Zeitpunkte zur Therapieeinleitung definiert werden. Daten des Rotterdam-Studienarmes der ERSPC zeigen, daß bei einem 4-Jahres-Screening-Intervall bei 18 von 8350 Männern ein Intervallkarzinom gefunden wurde, von denen alle ein Tumorstadium von T1a–T2a aufwiesen und keines schlecht differenziert oder metastasiert war. Diese geringe Inzidenz an Intervall-

**Prof. Dr. Fritz Schröder**

Geboren 1937 in Kassel. Medizinstudium 1959 bis 1967 in Hamburg, Marburg und Saarbrücken. 1967 Promotion zum Dr. med. (magna cum laude), Thema „Kalzium-, Phosphor- und Magnesiumausscheidung im Urin immobilisierter Frakturpatienten im Blick auf die Harnsteinpathogenese“. Von 1967 bis 1971 Fachausbildung in Urologie bei Prof. Dr. C. E. Alken, Homburg/Saar, und Prof. Dr. W. E. Goodwin, Los Angeles. 1969 bis 1970 Forschungsaufenthalt National Kidney Foundation USA (Prof. Gordon Sato, Prof. Ruben F. Gittes, University of California San Diego, USA). 1972 Habilitation, Thema „Endocrinological and morphological studies of prostatic tumors in vitro“. 1972 bis 1976 Ass. Prof. für Urologie, Universität Würzburg. Seit 1977 Professor und Abteilungsvorstand für Urologie, Erasmus-Universität Rotterdam.

Autor und Koautor von ca. 370 „peer-reviewed“ Publikationen, 195 Buchkapitel, Herausgeber von 21 Monographien. Zahlreiche wissenschaftliche Auszeichnungen in den USA, Deutschland, Niederlande und Europa. Forschungsschwerpunkte: klinische und experimentelle Aspekte der urologischen Onkologie.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Fritz Schröder  
Erasmus University Rotterdam, University Hospital Rotterdam  
NL-3000 DR Rotterdam, PO Box 1738  
E-mail: e.vandenberg@erasmusmc.nl



scheinlichkeit ausschließt.

- Für die Zukunft ist es notwendig, verlässliche Algorithmen zu entwickeln, anhand derer die Screeningintervalle optimal berechnet werden können.

**Literatur:**

Van der Kwast TH, Postma R, Hoedemaeker RF, van Leenders GJ, Schroder FH. Features of prostate cancers detected during a prevalence screening round. The Rotterdam experience. *Can J Urol* 2005; 12 (Suppl 2): 16–20.

Schroder FH. Detection of prostate cancer: the impact of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Can J Urol* 2005; 12 (Suppl 1): 2–6; discussion 92–3.

Roobol MJ, Roobol DW, Schroder FH. Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/mL or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* 2005; 65: 343–6.

Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schroder FH. Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM). *Urology* 2004; 63: 309–13; discussion 313–5.

Van der Crujisen-Koeter IW, van der Kwast TH, Schroder FH. Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1462–6.

Otto SJ, van der Crujisen IW, Liem MK, Korfage IJ, Lous JJ, Schroder FH, de Koning HJ. Effective PSA contamination in the Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 394–9.

De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE; ERSPC. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002; 98: 268–73.

Raaijmakers R, Wildhagen MF, Ito K, Paez A, de Vries SH, Roobol MJ, Schroder FH. Prostate-specific antigen change in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *Urology* 2004; 63: 316–20.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, et al. 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* 1994; 151: 1283–90.

Beemsterboer PM, Kranse R, de Koning HJ, Habbema JD, Schroder FH. Changing role of 3 screening modalities in the European randomized study of screening for prostate cancer (Rotterdam). *Int J Cancer* 1999; 84: 437–41.

Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA Jr. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66–70.

Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1132–7.

Schroder FH, Raaijmakers R, Postma R, van der Kwast TH, Roobol MJ. 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam. *J Urol* 2005; 174: 489–94.

karzinomen unterstützt ein 4-jähriges Screening-Intervall.

**ERHÖHUNG DES SCREENING-INTERVALLS AUF 4 JAHRE**

Ein weiterer Ansatz, um einer Überdiagnose entgegen zu wirken, ist die Erhöhung des Screeningintervalls auf 4 Jahre bei Männern mit niedrigen PSA-Ausgangswerten. In der Gruppe der Männer im Alter von 55–74 Jahren der ERSPC-Studie hatten von 5771 gescreenten Patienten 2622 einen PSA-Wert < 1,0 ng/ml. 4 Jahre später wiesen lediglich 29 (0,9 %) dieser Patienten einen PSA-Wert > 3 ng/ml auf, wobei wiederum 4 von 21 biopsierten Patienten ein Karzinom hatten (PPV 19 %). Im Vergleich dazu hatten von 881 Männern mit einem Ausgangs-PSA-Wert zwischen 2 ng/ml und 2,9 ng/ml 428 (48,6 %) nach 4 Jahren einen PSA-Wert ≥ 3 ng/ml, wobei sich bei 376 biopsierten Patienten 105 Karzinome zeigten (PPV 27,9 %). Auch diese Daten unterstützen ein 4-jähriges Screening-Intervall, hier bei Patienten mit niedrigen PSA-Ausgangswerten.

Im Rahmen einer Multivariatanalyse der ERSPC wurde der Zusammenhang zwischen einer positiven Biopsie in der

zweiten Screeningrunde und möglichen diesbezüglich prädiktiven Faktoren vor der ersten Biopsie untersucht. Der PSA-Wert, das Prostatavolumen, die digital-rectale Untersuchung, das Alter des Patienten, der Ultraschall und eine positive Familienanamnese waren unabhängige Prädiktoren für eine positive Biopsie beim Screening nach 4 Jahren. Interessanterweise stellte die PSA-Velocity keinen unabhängigen Prädiktor dar. Vielmehr hätte man einige Karzinome übersehen, wenn zur Biopsieentscheidung bei Männern mit einem Ausgangs-PSA-Wert > 4 ng/ml im Rahmen der ersten Screening-Runde und keinem Prostatakarzinom in der Biopsie allein die PSA-Velocity zur Indikation einer Rebiopsie herangezogen worden wäre.

**KONKLUSION**

- Die Erniedrigung des PSA-Cut-Off-Wertes würde zu einer Überdiagnose an Prostatakarzinomen führen und ist nicht zu empfehlen.
- Der PSA-Wert ist auch in einer bereits gescreenten Population ein wichtiger Parameter.
- Es gibt keinen PSA-Cut-Off-Wert, der die Existenz eines Prostatakarzinoms mit an Sicherheit grenzender Wahr-

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)