

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

PSA - haben wir dazugelernt?

Semjonow A, Albrecht W

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2007; 14 (Sonderheft

1) (Ausgabe für Österreich), 15-18

Homepage:

www.kup.at/urologie

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

Indexed in Scopus

Member of the



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

PSA – HABEN WIR DAZUGELERNT?

Das PSA-Screening ist zweifellos eine wichtige Maßnahme zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms. Trotzdem herrscht auch unter Urologen oft Unsicherheit, wie mit den Ergebnissen der PSA-Tests umgegangen werden soll, da nicht jeder erhöhte Wert automatisch ein Karzinom impliziert und umgekehrt auch niedrige Testergebnisse eine maligne Prostataerkrankung nicht mit Sicherheit ausschließen. Der Informationsstand der Bevölkerung zum PSA als Früherkennungsparameter nimmt durch Medienberichterstattung zu. Es gibt Selbsthilfegruppen, die klar die Meinung vertreten, daß jeder Mann seinen PSA-Wert kennen soll. Auch in den Medien werden Kampagnen zur Prostatakrebs-Früherkennung verbreitet. Auf der anderen Seite gibt es auch Gegner des breiten populationsbezogenen Screenings. Immer jüngere Männer werden in kostenlosen PSA-Screening-Aktionen bereits angehalten, sich testen zu lassen, und der Vorwurf steht im Raum, daß mit derartigen Maßnahmen nur die Praxen der Urologen gefüllt werden sollen. Werden im Rahmen von Gesundheitstagen oder ähnlichen Veranstaltungen PSA-Messungen angeboten, sollten die interessierten Männer vorher über die Vor-, aber auch die Nachteile von PSA-Reihenuntersuchungen aufgeklärt werden. Bei beschwerdefreien Männern ist darüber hinaus die Festlegung einer unteren und auch oberen Altersgrenze für die Teilnahme erforderlich.

PSA-SCREENING UND LEBENS- VERLÄNGERUNG

Es ist bislang nicht bewiesen, daß mit Hilfe der PSA-Tests das Leben verlängert werden kann. Durch die Biopsie bei immer niedrigeren PSA-Werten wird der Diagnosezeitpunkt vorverlegt. Damit verlängert man zwar die Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Tod, der Todeszeitpunkt wird jedoch nicht notwendigerweise hinausgezögert. Man könnte auch sagen, daß der Patient dadurch nur länger mit der Diagnose „Prostatakarzinom“ leben muß. Ergebnisse aus der European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer zeigen, daß der Diagnosezeitpunkt durch das Screening bei einem 55jährigen Mann im Schnitt um etwa 12 Jahre und bei

einem 75jährigen um 6 Jahre vorverlegt wird. Gleichzeitig verdoppelt sich durch eine jährliche PSA-Messung in der Altersgruppe der 55- bis 67jährigen das Risiko, die Diagnose Prostatakrebs zu erhalten. Ob damit auch das Überleben verlängert wird, kann nur durch randomisierte Studien bewiesen werden. In zwei publizierten Arbeiten kamen die Autoren zu dem Schluß, daß das PSA-Screening lebensverlängernd sei. Allerdings war die statistische Auswertung der Ergebnisse mangelhaft, nach Korrektur findet man keinen Vorteil mehr für die Gruppe mit regelmäßigen PSA-Tests. Eine europäische und eine amerikanische Studie zur Beantwortung dieser Fragestellung ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

PRO UND KONTRA PSA-TEST

Solange der Beweis, daß PSA-Messungen lebensverlängernd sind, nicht erbracht ist, muß die Entscheidung für oder gegen einen Test von den Männern selbst getroffen werden. Aufgabe des Urologen ist es, den Patienten adäquat aufzuklären. Für einen PSA-Test spricht, daß sich die Chance auf eine Entdeckung des Karzinoms im Frühstadium vergrößert. Die rektale Palpation allein reicht dazu nicht aus. Daß eine frühe Diagnose auch die Heilungschancen erhöht, wird zwar gemeinhin angenommen, konnte jedoch bis jetzt nicht bewiesen werden. Ergebnisse der randomisierten Studien sind frühestens im Jahr 2008 zu erwarten. Darauf zu warten, kann für die Betroffenen jedoch von Nachteil sein. Dagegenhalten kann man, daß sehr viele Männer mit Prostatakarzinom nicht an ihrer Erkrankung, sondern an anderen Ursachen sterben. PSA-Erhöhungen ohne Karzinom sind keine Seltenheit und belasten den Patienten einerseits psychisch, andererseits auch physisch durch Maßnahmen wie wiederholte Biopsien. Die Therapie des Prostatakarzinoms ist mit Nebenwirkungen behaftet, eine Erfolgsgarantie gibt es nicht. Nach wie vor ist die Unterscheidung zwischen aggressiven und irrelevanten Tumoren sehr schwierig. Urologen sollten interessierte Männer über die Vor- und Nachteile von PSA-Reihenuntersuchungen bei beschwerdefreien Männern aufklären.

FRÜHE VERSUS VERZÖGERTE HORMON- THERAPIE UND PSA-VERLAUF

Die EORTC-Studie 30891 erfaßte 1002 Patienten ohne Fernmetastasen und karzinomspezifische Symptome, für die eine kurative Therapie nicht möglich war, und die entweder mit sofortiger oder beim Auftreten von subjektiven Symptomen verzögerter Androgen-deprivation (Orchiektomie oder LHRH-Analoga) behandelt wurden. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 8 Jahren hat sich bei der Analyse der gesamten Gruppe ein Überlebensvorteil für den sofortigen Androgenentzug von 7 % nach 5 Jahren und 11 % nach 10 Jahren gezeigt, das karzinomspezifische Überleben war aber nicht unterschiedlich. Nur knapp mehr als die Hälfte der in die Gruppe mit verzögertem Therapiebeginn randomisierten Patienten mußte behandelt werden. 52 % der nie behandlungsbedürftigen Patienten starben an anderen Ursachen. Kandidaten für eine sofortige Hormonablation sind Patienten mit einem Basis-PSA über 50 ng/ml (doppeltes Risiko, am Prostatakarzinom zu sterben) und/oder einer PSA-Verdoppelungszeit unter 12 Monaten (fünffach erhöhtes Risiko, am Prostatakarzinom zu sterben). Weniger als 20 % aller Patienten haben einen derart aggressiven Tumor. Hingegen sterben Männer mit einem Basis-PSA unter 8 ng/ml selten an ihrem Karzinom. Weiters sind Männer, die älter als 70 Jahre sind und ein Basis-PSA von weniger als 50 ng/ml haben (84 % der über 70jährigen), Kandidaten für einen verzögerten Therapiebeginn. Lokales Tumorstadium und Differenzierungsgrad hatten keinen zusätzlichen Einfluß auf das Überleben. Unter Beachtung dieser Ergebnisse können weit mehr als die Hälfte der Betroffenen zunächst nur mit PSA, Nierenultraschall und klinischer Untersuchung nachbetreut werden.

Zur Beurteilung des PSA im Verlauf gibt die Studie von Söletormos mit der European Group on Tumour Markers (EGTM) den wichtigen Hinweis, daß die „Hintergrundaktivität“ des PSA, verursacht durch die biologische Varianz und die Laborvarianz, rund 25 % ausmacht. Eine 95%ige Wahrscheinlichkeit für einen echten PSA-Anstieg liegt erst ab einer Erhöhung um 50 % vor. Wichtig ist, daß die Bestimmungsmethode nicht ge-

wechselt wird und der zeitliche Abstand zwischen den PSA-Bestimmungen mindestens 2 Monate beträgt.

STELLENWERT DER RADIOTHERAPIE BEI PSA-REZIDIV

Zur Unterscheidung eines Lokalrezidivs von einem systemischen Rezidiv werden der Zeitpunkt des PSA-Anstieges nach Initialtherapie und die PSA-Verdopplungszeit herangezogen. Erfolgt der PSA-Anstieg nach dem ersten oder zweiten Jahr und ist die PSA-Verdopplungszeit länger als ein Jahr, spricht dies eher für ein lokales Rezidiv. Bleibt das PSA jedoch nach radikaler Prostatektomie meßbar bzw. steigt es in den ersten beiden Jahren an und liegt die Verdopplungszeit unter einem Jahr, so spricht dies eher für ein systemisches Rezidiv, z. B. Lymphknotenmetastasen. Eine Therapieoption bei Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie ist die Bestrahlung. Die besten Ergebnisse werden dabei erzielt, wenn die Bestrahlung beginnt, während der PSA-Wert noch zwischen 0,5 und 0,8 ng/ml liegt. Ist der Wert bereits über 1 ng/ml erhöht, werden die Ergebnisse der Bestrahlung deutlich schlechter.

ULTRASENSITIVE PSA-MESSVERFAHREN

PSA-Meßverfahren, die sehr niedrige Konzentrationen erfassen, bezeichnet man als hyper- oder ultrasensitiv. Diese Verfahren können PSA-Werte unter 0,1 ng/ml ermitteln. Zur Veranschaulichung dieser geringen Mengen kann man sich einen See mit 40 ha Fläche und 2 m Tiefe vorstellen. Er faßt 800 Millionen Liter Wasser. Wirft man 4 Stück Würfelzucker (= 8 g Zucker) hinein, so kann man mit einem ultrasensitiven Verfahren feststellen, daß sich 0,01 ng/ml Zucker in diesem See befinden. Einigkeit herrscht in der Literatur darüber, daß mit solch empfindlichen Meßverfahren ein PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie ein Jahr früher als mit herkömmlichen Testmethoden nachweisbar ist.

Die Frage ist jedoch, ob das Wissen um das Ansteigen des PSA-Wertes von 0,01 ng/ml auf 0,02 ng/ml überhaupt wün-

schenswert ist. Etwa jeder dritte Patient zeigt nach radikaler Prostatektomie einen PSA-Anstieg im PSA-Bereich unter 0,1 ng/ml, ohne daß sich dieser „Anstieg“ bei weiteren PSA-Messungen durch Werte über 0,1 ng/ml bestätigt. Diese Patienten werden dadurch unnötig beunruhigt, ohne daß jedoch therapeutische Konsequenzen daraus gezogen werden. Da die periurethralen Drüsen entlang der Harnröhre in geringen Mengen PSA produzieren, kann es nach radikaler Prostatektomie auch ohne Vorhandensein eines Rezidivs zu meßbaren PSA-Werten kommen. Oesterling et al. haben festgestellt, daß ungefähr 0,01 ng/ml des PSA im Blut von diesen Drüsen stammt. Auch bei Frauen können PSA-Werte im ultrasensitiven Bereich gefunden werden.

PRAKTISCHE HINWEISE ZUM PSA ALS ENTSCHEIDUNGSHILFE FÜR DIE BIOPSIE

Es gibt bei PSA-Testergebnissen hohe Variationen zwischen den einzelnen Meßverfahren. Viele Firmen haben ihre Meßverfahren deshalb in den letzten Jahren einer Standardisierung unterzogen.

Fast alle PSA-Meßverfahren lehnten sich in den ersten Jahren ihrer klinischen Anwendung an den Normal- oder Referenzbereich des ersten weitverbreiteten PSA-Meßverfahrens der Firma Hybritech an. Der für dieses Meßverfahren damals etablierte Referenzbereich betrug < 4 ng/ml und wurde in den folgenden Jahren anhand großer Probandenzahlen verifiziert. Trotz des Bestrebens, eine möglichst ähnliche Wertelage zu erreichen, bestehen zum Teil sehr deutliche Unterschiede in den PSA-Konzentrationen, die von verschiedenen Meßverfahren in identischen Proben gemessen werden. Bei einem Wechsel des Meßverfahrens bei Verlaufskontrollen ergeben sich hieraus erhebliche Interpretationsprobleme für den Arzt, der häufig nicht in der Lage ist, eine veränderte PSA-Konzentration auf einen Wechsel des Meßverfahrens zurückzuführen oder aber als Warnhinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms zu deuten.

Auf Grund dieser Situation wurden Anstrengungen unternommen, eine Standardisierung der PSA-Meßverfahren zu

ermöglichen. Seit dem Jahr 1996 stehen Substanzen zur Verfügung, mit deren Hilfe die Hersteller ihre Meßverfahren kalibrieren können, um so eine mit anderen Meßverfahren einheitliche Wertelage zu erreichen (WHO-Standard 96/668 und 96/670). In den vergangenen Jahren wurde diese Möglichkeit von einem Teil der Hersteller zur Modifikation ihrer Meßverfahren genutzt: Die von verschiedenen Meßverfahren in identischen Proben gefundenen PSA-Konzentrationen weichen nicht mehr so stark voneinander ab wie früher. Ein Effekt dieser Standardisierung besteht allerdings darin, daß von der standardisierten Version des Meßverfahrens meist etwa 15 bis 20 % niedrigere PSA-Konzentrationen gefunden werden als vor der Standardisierung. So entspricht der etablierten „historischen“ Kalibrierung der Meßverfahren der Firma Hybritech von 4 ng/ml nach Standardisierung meist eine Konzentration von etwa 3,1 ng/ml.

Solche Änderungen der Wertelage von PSA-Meßverfahren haben klinisch relevante Einflüsse auf den Normalbereich der Meßverfahren. Um die gewohnte Sensitivität und Spezifität des standardisierten Meßverfahrens zu erhalten, ist eine Anpassung des Referenzbereiches nach Standardisierung erforderlich. Nur so kann die Zahl unnötiger Prostatabiopsien oder übersehener Prostatakarzinome möglichst klein gehalten werden. Es ist daher dringend erforderlich, daß für jedes Meßverfahren der zu ihm passende Referenzbereich ermittelt und auch im Laborbericht genannt wird.

Nach einer Standardisierung von Meßverfahren für PSA muß eine Änderung des Normalbereiches beachtet werden.

Literatur:

Prestigiacomo AF, Stamey TA. A comparison of 4 ultrasensitive prostate specific antigen assays for early detection of residual cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1515–9.

Van Iersel MP, Thomas CM, Segers MF, Witjes WP, Debruyne FM, Oosterhof GO. The use of 'ultrasensitive' prostate-specific antigen assays in the detection of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU* 1996; 77: 418–22.

Pruthi RS, Haese A, Huland E, Stamey TA. Use of serum concentration techniques to enhance early detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology* 1997; 49: 404–10.

Haese A, Huland E, Graefen M, Huland H. Supersensitive PSA-analysis after radical prostatectomy: a powerful tool to reduce the time gap between surgery and evidence of biochemical failure. *Anticancer Res* 1999; 19: 2641–4.

Oesterling JE, Tekchandani AH, Martin SK, Bergstralh EJ, Reichstein E, Diamandis EP, Yemoto C, Stamey TA. The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration. *J Urol* 1996; 155: 1658–60.

Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43: 649–59.

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.

Zagars GK, Pollack A. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 213–21.

Lee WR, Hanks GE, Hanlon A. Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. *J Clin Oncol* 1997; 15: 230–8.

Patel A, Dorey F, Franklin J, deKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* 1997; 158: 1441–5.

Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 576–81.

Draisma G, Boer R, Otto SJ, van der Crujisen IW, Damhuis RA, Schroder FH, de Koning HJ. Lead times and over-detection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868–78.

Schroder FH, Erasmus MC. Early detection of prostate cancer. What do we tell our patients? *Can J Urol* 2006; 13 (Suppl 2): 37–42.

Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Comparison of digital rectal examination and serum



Ltd. OA PD Dr. Axel Semjonow

Dr. Axel Semjonow ist klinisch tätiger Urologe und ärztlicher Koordinator des Prostatazentrums am Universitätsklinikum in Münster. Seine klinische Forschung beschäftigt sich mit der Anwendung von Tumormarkern für das Prostatakarzinom und der Entwicklung neuer Tumormarker zur Identifizierung von denjenigen Patienten, die von einer aggressiven Therapie profitieren. Er ist der Leiter der

Urological Focus Group der European Group on Tumour Markers (EGTM) und Mitglied des Komitees Prostatakarzinom der National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) in den Vereinigten Staaten.

Korrespondenzadresse:

Ltd. OA PD Dr. Axel Semjonow
Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinik Münster
D-48129 Münster, Albert-Schweitzer-Straße 33
E-Mail: semjona@mednet.uni-muenster.de



Priv.-Doz. Dr. Walter Albrecht

Facharztausbildung an der Urologie Rudolfstiftung, Facharzt 1990, Oberarzt 1992, Fellow of the European Board of Urology 1992. Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Urologie. Vorsitzender des Onkologischen Arbeitskreises (AUO) 2000–2002. Habilitation an der Medizinischen Universität Graz 2005.

147 publizierte Fachartikel, Buchbeiträge und Abstracts, Koordinator und Autor der österreichischen Leitlinien für urologische Tumoren, Koautor der europäischen Leitlinien für Hodentumoren und Tumormarker. 170 Vorträge bei internationalen und nationalen Kongressen für Urologie,

Onkologie, Strahlentherapie und Labormedizin. Studienkoordinator internationaler Multizenter-Studien. Review-Tätigkeit für European Urology, Urology, European Journal of Surgical Oncology, Journal of Andrology, DGU u. a.

Mitgliedschaft in internationalen Arbeitsgruppen: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Prostate Cancer Subcommittee der EORTC 1993–2006, European Group on Tumormarkers (EGTM), European Association of Urology (EAU), Guidelines Office, Testis Cancer Working Group, European Board of Urology.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Walter Albrecht
Urologische Abteilung, Rudolfstiftung
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-Mail: walter.albrecht@wienkav.at

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.

Bangma CH. Mass screening for detection of prostatic carcinoma. *Urologe A* 2000; 39: 334–40.

Ito K, Schroder FH. Informed consent for prostate-specific antigen-based screening – European view. *Urology* 2003; 61: 20–2.

Postma R, Schroder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 825–33.

Van der Crujisen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, Wildhagen MF, de Koning HJ, van der Kwast TH, Schroder FH. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section rotterdam. *J Urol* 2005; 174: 121–5.

Gosselaar C, Roobol MJ, Schroder FH. Prevalence and characteristics of screen-detected prostate carcinomas at low prostate-specific antigen levels: aggressive or insignificant? *BJU Int* 2005; 95: 231–7.

PSA – HABEN WIR DAZUGELERNT?

Grubb RL, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Results of compliance with prostate cancer screening guidelines. *J Urol* 2005; 174: 668–72.

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.

Soletormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P,

Gion M, Junker F, Schmid HP, Van Poppel H. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 1342–51.

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.

Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, Hauri D, Loidl W, Isorna S, Sundaram SK, Debois M, Collette L. Immedia-

te or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868–76.

Semjonow A, Oberpenning F, Weining C, Schmid H-P, Lein M, Fobker M, De Angelis G, Brandt B. Unterschiede zwischen PSA-Bestimmungsverfahren. In: Fornara, P, Semjonow, A (ed.) *PSA: Der Weg zum Befund. Präanalytik und Analytik des prostataspezifischen Antigens*. Zuckschwerdt, München, 2002: 83–113.

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](#)