

Das intelligente Verwenden des PSA für das Management von Prostatakrebs¹

Von Jonathan McDermed, PharmD, *Diagnostic Products Corporation (DPC)*
Übersetzt von Jürg van Wijnkoop und Ralf-Rainer Damm, Februar 2006
mit freundlicher Genehmigung des *Prostate Cancer Research Institute (PCRI)*,
Los Angeles, Kalifornien, USA

Teil Eins

Das PSA ist der Tumormarker der Wahl zur Unterstützung bei der Diagnose von Prostatakrebs (PK), zum Einschätzen der Prognose und zur Kontrolle von Patienten, die wegen dieser Erkrankung in Behandlung sind. Trotz einer steigenden Zahl von Nachweisen, die den Wert der PSA-Messung zur Früherkennung von PK bestätigen, gibt es eine Reihe von ärztlichen Organisationen und behördlichen Stellen, welche die Verwendung des PSA-Werts bei routinemäßigem Screening nicht unterstützen. Sie stehen auf dem Standpunkt, es bestünden keine schlüssigen Beweise dafür, dass eine frühe Entdeckung und Behandlung die Sterblichkeitsrate bei dieser Krankheit beeinflussen könnte. Ferner machen sie geltend, dass Screening schwerwiegende Nachteile mit sich bringen könnte; dazu gehörten häufige falsch-positive Resultate und damit verbunden unnötige Angst der Betroffenen, die Durchführung von Biopsien und mögliche Komplikationen bei der Behandlung von Krebsfällen, die nie die Gesundheit der davon betroffenen Patienten beeinflusst hätten [4-6].

Beide Positionen haben genügend Belege, um ihre Haltung hinsichtlich des Screenings bestimmter Patientengruppen zu rechtfertigen; also wird die Kontroverse in absehbarer Zukunft weitergehen. Störend finde ich es aber, dass diese Uneinigkeit erklären könnte, warum viele Ärzte in den USA die Bedeutung einer frühen Entdeckung nicht anerkennen und daher ihren Patienten nicht routinemäßig empfehlen, PSA-Messungen vornehmen zu lassen. Sie könnte auch erklären, warum mehr als die Hälfte der amerikanischen Männer mit potentiellem Prostatakrebsrisiko heutzutage an PK-Screening-Programmen nicht teilnehmen.

Kritiker eines frühzeitigen PK-Screenings übersehen wohl, dass die Rate positiver Biopsieergebnisse bei Männern mit PSA-Werten zwischen 2,5 und 4,0 ng/ml sich auf 22 – 25 % beläuft [7, 8]. Dies ähnelt stark den positiven Biopsieergebnissen bei Männern mit PSA-Werten zwischen 4,1 und 10,0 ng/ml; nach den gegenwärtig geltenden klinischen Kriterien ist die Mehrheit von Krebserkrankungen, die im tieferen PSA-Messbereich festgestellt werden, klinisch signifikant [9]. Im Sinne einer stärkeren Unterstützung haben Walsh et al. klar gezeigt, dass bei etwa 30 % der Männer, bei denen PSA-Werte zwischen 4,1 und 10,0 ng/ml gemessen wurden, im Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie eine Ausdehnung des Krebses außerhalb der Prostata festgestellt wurde.

Ich beabsichtige, in diesem Artikel die Literatur zu über-

prüfen, die das Konzept des PSA-Screenings unterstützt und kürzlich erschienene Berichte untersuchen, die Methoden beschreiben, mit denen PSA-Werte sinnvoll eingesetzt werden, um die Effizienz bei der Krebs-Erkennung zu verbessern. Solche Methoden zielen darauf ab, individuelle Risiken aufzuzeigen, und sie können dazu beitragen, eine frühzeitigere Diagnose zu stellen in einem Stadium, bei dem eine Therapie bessere Wirkungschancen hat. Ich will auch nachweisen, dass solche Lösungsmöglichkeiten nicht nur Leben retten, sondern auch die mit dem PSA-Screening verbundenen Gesundheitskosten vermindern können.

PSA-Screening in frühen Altersbereichen

Die PSA-Messung ist verbunden mit einer mittleren Vorlaufzeit von fünf bis sechs Jahren für die Entdeckung von Prostatakrebs, wenn ein Messwert von 4,0 ng/ml als Grenzwert für die Diagnose angenommen wird [11, 12]. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die Standardlösung – jährliche Messung beginnend mit dem 50. Lebensjahr – nicht die wirkungsvollste Screening-Methode ist [13]. Bei jungen Männern ohne Prostatabeschwerden bleiben die PSA-Spiegel niedrig, werden mit zunehmendem Alter aber allmählich höher, weil die physiologischen Schranken, die das PSA im Gefäß-System der Prostata einschließen, durchlässiger werden. Bei Männern mit gutartiger Prostatavergrößerung (BPH für benigne Prostatahyperplasie) sind die PSA-Serumspiegel ebenfalls höher, obgleich die mittleren PSA-Werte aus Studien zum entsprechenden Bereich immer noch bei weniger als 2,0 ng/ml in älteren Altersgruppen liegen [14]. Wie Tabelle 1 zeigt, sollte der durchschnittliche Mann in seinem 4. oder 5.

Tabelle 1: Alterskorrigierte PSA-Referenzbereiche

Altersgruppe	Medianer PSA-Spiegel	Bereich*
< 40 Jahre	0,52 ng/ml	0,19-1,3 ng/ml
40-49 Jahre	0,65 ng/ml	0,22-1,6 ng/ml
50-59 Jahre	0,8 ng/ml	0,25-2,6 ng/ml
60-69 Jahre	1,2 ng/ml	0,29-5,6 ng/ml

* Mittleres 95. Perzentil der normalen Referenzwerte für die betreffende Altersgruppe (Daten nach [11])

Lebensjahrzehnt einen PSA-Spiegel unter 1,0 ng/ml aufweisen.

Verschiedene Forscher haben die Zusammenhänge zwischen PSA-Werten in jungen Jahren und der späteren Entwicklung von Prostatakrebs untersucht. Die reichste Quelle klinischer Daten für diese mühselige Untersuchung stellte die Baltimore Langzeitstudie zum Alterungsvorgang (Balti-

1 "Using PSA Intelligently to Manage Prostate Cancer", aus *PCRI Insights*, Ausgaben August 2003 und August 2005

more Longitudinal Study of Aging [BLSA].) dar. Es handelt sich um eine laufende prospektive Langzeitstudie zum Alterungsprozess, die vom Forschungszentrum für Gerontologie durchgeführt wird [15]. Seit ihrem Beginn im Jahr 1958 nahmen 1'722 Männer daran teil, die sich während unterschiedlicher Zeitperioden in Abständen von etwa zwei Jahren für Folgeuntersuchungen zur Verfügung stellten. Von mehr als 1'000 Teilnehmern sind die PSA-Serumwerte verfügbar. Aus dieser Datenbank ergaben sich verschiedene wichtige wissenschaftliche Veröffentlichungen im Zusammenhang mit der Früherkennung von Prostatakrebs. Vier von ihnen sollen hier beurteilt werden [11, 16, 17, 18].

Die PSA-Geschwindigkeit (PSAV)

H. Ballantine Carter et al. von der Johns Hopkins University School of Medicine publizierten 1992 den ersten Artikel, der diese Datenbank einbezog. Die relativ kleine Studie beschrieb die PSA-Entwicklung im Zeitverlauf bei drei Gruppen von Männern; eine Gruppe umfasste Männer mit normalen Kontrollergebnissen, die beiden anderen solche, deren Diagnose entweder benigne Prostatavergrößerung (BPH) oder Prostatakrebs ergeben hatte. Der PSA-Spiegel (und das Androgen im Serum) wurden über einen

Tabelle 2: Relatives Risiko für das Entwickeln von Prostatakrebs im Verhältnis zur PSAV

PSAV (ng/ml-Jahr)	Patienten gesamt (n)	Patienten mit Krebs (n)	Relatives Risiko (95. Pzt.)	p-Wert‡
< 0,1	37	3 (8,1 %)	1,0	
> 0,1	52	18 (34,6 %)	6,53 (1,9-22,5)	0,0029
< 0,2	64	10 (15,6 %)	1,0	
> 0,2	25	11 (44,0 %)	5,32 (2,1 – 13,5)	0,0004

Angaben nach [17] ‡ Basierend auf der Chi-Quadrat-Verteilung

Zeitraum von sieben bis 25 Jahre vor der histologischen Diagnose einer Prostataerkrankung bzw. deren Ausschluss überprüft. Die Studie ergab, dass Veränderungen der Androgen-Serumspiegel während des Alterungsprozesses zwischen den Gruppen keine signifikanten Differenzen aufwiesen und ebenso wenig die fünf Jahre vor der Diagnose gemessenen PSA-Werte bei Männern mit BPH oder Prostatakrebs. Allerdings war die PSA-Geschwindigkeit (Geschwindigkeit der PSA-Erhöhung im Verlauf der Zeit) bei Männern, die später mit Prostatakrebs diagnostiziert wurden, signifikant größer (0,75 ng/ml/Jahr) im Vergleich zu Männern, bei denen sich eine BPH entwickelte. Differenzen bei der PSAV zwischen Männern mit und ohne Prostatakrebs mit ursprünglichen PSA-Werten zwischen 2,0 und 4,0 ng/ml zu Beginn einer Untersuchungsreihe zehn Jahre vor der Diagnose wurden später bestätigt (Tabelle 2) [17].

PSA-Spiegel bei jüngeren Männern

Gann et al. untersuchten 1995 die Bedeutung einer einzelnen PSA-Messung bei Männern mit und ohne Prostatakrebs, die zehn Jahre vor einer Diagnose durchgeführt worden war [11]. Diese Studie zeigte, dass im Vergleich zu Männern mit PSA-Spiegeln unter 1,0 ng/ml solche mit PSA-Spiegeln zwischen 2,0 und 3,0 ng/ml eine fünf- bis sechsmal so große Wahrscheinlichkeit aufwiesen, in den nächsten zehn Jahren mit Prostatakrebs diagnostiziert zu werden. Das nachfolgende Risiko wurde nicht ermittelt, und das durchschnittliche Alter der Probanden bei der ersten Messung betrug 63 Jahre. In einer weiteren Untersuchung bei jüngeren Männern wurde das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, unter Verwendung von PSA-Werten ermittelt, die aus bis zu 25 Jahre vor der Diagnose eingefrorenen Serumproben stammten [18]. Wie Tabelle 3 zeigt, war das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, bei Männern mit PSA-Spiegeln über dem Mittelwert für die entsprechende Altersgruppe mehr als dreimal höher. Interessanterweise waren die durchschnittlichen PSA-Werte für die zwei in die Überprüfung einbezogenen Dekaden bemerkenswert ähnlich zu den auf das Alter umgerechneten PSA-Werten in der vorerwähnten Studie zu den Referenzbereichen [14].

Was hat das alles zu bedeuten?

Es scheint, dass das langfristige Risiko einer Prostatakrebsentwicklung bei jungen Männern während zwei bis drei Dekaden vor der Diagnose eine Funktion des PSA-Spiegels ist, und dass die PSAV bei Krebserkrankungen schneller ist als bei Patienten mit BPH oder solchen ohne Hinweis auf das Vorliegen einer Prostataerkrankung. Das legt die Annahme nahe, **dass eine PSA-Messung zur Bestimmung der Ausgangslage nützlich sein könnte, um Männer zu identifizieren, die ein höheres Risiko tragen, in späteren Jahren an Prostatakrebs zu erkranken, und jene Männer mit über dem Durchschnitt liegenden Werten einer intensiveren PSA-Überwachung zuzuführen.** Es wurde zur Genüge bewiesen,

Tabelle 3: Relatives Risiko* zum Entwickeln von Prostatakrebs nach PSA-Wert‡

PSA nach Lebensjahrzehnt	Gesamtzahl Patienten (n)	Patienten mit Krebs (%)	Relatives Risiko (95. Pzt.)	p-Wert‡
40-49 Jahre				
< 0,59 ng/ml	174	7 (4 %)	1,0	
> 0,60 ng/ml	177	22 (12,4 %)	3,6 (1,6-8,6)	0,00
50-59 Jahre				
< 0,70 ng/ml	232	18 (7,8 %)	1,0	
> 0,71 ng/ml	213	41 (19,2 %)	3,5 (2,0-6,2)	0,00

Angaben nach [18] * Relatives Risiko nach dem Cox Modell geschätzt.
 † Vergleich von Männern mit PSA-Risiken größer oder gleich dem medianen PSA-Wert bei 40-49,9 und 50-49,9 Jahren.
 ‡ Chi-Quadrat-Verteilung für den Vergleich einer PSA-Gruppe mit der Referenzgruppe (niedrigster Wert)

dass der Behandlungserfolg bei Operation [19] und Strahlentherapie [20] mit dem PSA-Spiegel vor der Behandlung zusammenhängt, wobei es den meisten Patienten mit Werten unter 4,0 besser geht als jenen mit Werten zwischen 4,1 und 10,0 ng/l.

Umgekehrt ist es denkbar, dass Männer mit Ausgangsmessungen ihres PSA, die unter den Mittelwerten liegen, weitere PSA-Messungen ohne Risiko für einige Jahre unterlassen können. Dieses Konzept wurde durch Dr. E. David Crawford et al. bestätigt, die ihre Forschungsergebnisse anlässlich des Jahreskongresses 2002 der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie bekannt gaben. Ihre retrospektive Studie umfasste 27'863 Männer im Alter zwischen 88 und 74, die an einem Screening der Universität von Colorado beteiligt waren. Sie stellten fest, dass 98,7 % der Männer, deren ursprünglicher PSA-Spiegel 0,1 oder weniger betrug, fünf Jahre später immer noch Werte < 4,0 ng/ml aufwiesen. Vergleichbar dazu hatten Männer, deren erste Messung zwischen 1,0 und 2,0 ng/ml lag, nach zwei Jahren immer noch einen Wert unter 4,0 ng/ml aufgewiesen. Diese Resultate legen es nahe anzunehmen, dass Männer mit PSA-Werten im untersten Bereich ohne weiteres bis zu fünf Jahre bis zur nächsten Messung zuwarten können, und dass Männer mit Anfangs-PSA-Werten im mittleren Bereich ohne Sorgen die PSA-Messung im Abstand von zwei Jahren planen können. **Die Anwendung solcher Regeln könnte theoretisch die jährliche Anzahl von PSA-Messungen um 50 % reduzieren, womit die Gesundheitsfürsorge um mehr als eine Milliarde Dollars jährlich entlastet würde.** Diese Ergebnisse bestätigen die Kostensenkungen wie auch die verhinderten Todesfälle, die in früher publizierten Studien nachgewiesen wurden, welche mit Computern errechnete Modelle zur Prüfung der Wirksamkeit verschiedener Screeningstrategien eingesetzt hatten [21, 22, 23].

Weil nicht jeder bei jüngeren Männern diagnostizierte Prostatakrebs eine sofortige Therapie erfordert, ist eine Periode mit „watchful waiting“ in der Regel angezeigt. **Während dieser Zeitspanne kann die Biologie des Krebses mittels wiederholten PSA-Messungen (PSAV) bestimmt werden, und Gewebe- oder Serum-Muster können daraufhin untersucht werden, ob andere Marker mit prognostischer Bedeutung vorhanden seien.** Schließlich sollte der Patient seine Therapieentscheidung oder seinen Beschluss, auf eine Behandlung zu verzichten, auf eine sorgfältige Einschätzung aller klinischen und im Labor gewonnenen Faktoren stützen können, die einen Einfluss auf sein künftiges Wohlergehen haben können.

Obwohl nicht perfekt, kann die PSA-Bestimmung eine ins Gewicht fallende „Vorlaufzeit“ zur Erleichterung einer PK-Diagnose verschaffen. Das intelligente Verwenden der PSA-Bestimmung, um die Risiken einzuordnen und dabei eine angemessene Intensität eines PK-Screenings festzulegen erscheint vernünftiger als die heute im Allgemeinen verwendete Denkansatz, alles den gleichen Topf zu werfen. Darüber hinaus ist bessere Aufklärung erforderlich für Ärzte, die keine PSA-Messungen anbieten, die Tragweite einer PK-Diagnose nicht verstehen oder sie nicht einschätzen können oder die den Patienten nach der Diagnose nicht umfassend über alle ihm zur Verfügung stehenden Behand-

lungsoptionen unterrichten. Die Öffentlichkeit muss über Prostatakrebs informiert werden und die Bedeutung der Früherkennung verstehen lernen, und Frauen sollten alles unternehmen, damit ihre Männer im Hinblick auf das gleiche Ziel den Arzt zu aufsuchen.

Es gibt verschiedene Umstände, die Männer und ihre Ärzte kennen sollten, wenn PSA-Messungen in der oben dargestellten Art zur Entdeckung von Prostatakrebs eingesetzt werden. Im zweiten Teil werde ich auf die vielen physiologischen und analytischen Quellen für Veränderungen eingehen, welche die PSA-Werte und ihre Interpretation beeinflussen können.

Literatur, Teil 1:

1. American Cancer Society: Prostate cancer and cancer detection guidelines, 1999, Atlanta, GA, American Cancer Society, 1999.
2. US Preventive Services Task Force: Guide to clinical preventive services, 2nd edition. Washington, DC, US Dept. of HHS, PHS, Science, Office of Disease Prevention and Health Promotion, International Medical Publishing, Inc., 1996.
3. Morbidity and Mortality Weekly Report, 49(36), 9/15/00.
4. US Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services, 3rd Edition. Washington, DC, US Dept. of HHS, PHS, Science, Office of Disease Prevention and Health Promotion, International Medical Publishing, Inc., 2002.
5. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al: JAMA 283: 354-60, 2000.
6. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC and Kramer BS: JAMA 273:548-52, 1995.
7. Catalona, WJ., Smith, DS., Ratliff, TL. et al: Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med, 324:1156, 1991.
8. Babaian RJ, Johnston DA, Naccarato W, et al. The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/mL: Relation to biopsy strategy. J Urol 165: 757-60, 2001
9. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al: JAMA 283: 354-60, 2000.
10. Walsh PC, Partin AW and Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol 152:1831-6, 1994.
11. Gann PH, Hennekens CH, and Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. JAMA 273: 289-94, 1995.
12. Carter HB, and Pearson JD: PSA and the natural course of prostate cancer, in Schroder FH (ed): Recent Advances in Prostate Cancer and BPH. New York, Parthenon, 1997, pp 187-93.
13. Ross K, Carter HB, Pearson JD, et al: Comparative efficiency of prostate specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. JAMA 284:1399-1405, 2000.
14. Price CP, Allard J, Davies G, et al. Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. Ann Clin Biochem 38: 188-216, 2001.
15. Shock NW, Greulich RC, Andres R, et al. Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. November 1984. Washington, DC, US Government Printing Office (NIH Publication No. 84-2450).
16. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 267: 2215-20, 1992.
17. Fang J, Metter EJ, Landis P and Carter HB. PSA velocity for

assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/mL. Urology 59: 889-94, 2002.

18. Fang J, Metter EJ, Landis P, et al. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Urology 58: 411-6, 2001.
19. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. Urol Clin North Am 20: 713, 1993.
20. Zagars GK and Pollack A. Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer: prostate-specific antigen and disease outcome. Urology 45: 476, 1995.
21. Ross KS, Carter HB, Pearson JD and Guess HA. Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection. JAMA 284: 1399-1405, 2000.
22. Etzioni RA, Cha R, and Cowem ME. Serial prostate-specific antigen screening for prostate cancer: a computer model evaluates competing strategies. J Urol 162: 741-8, 1999.
23. Barry MJ, Fleming C, Coley CM, et al. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer, IV: estimating the risks and benefits of an early detection program. Urology 46: 445-61, 1995.

Teil Zwei

Logische Schlüsse aus Teil Eins

In Teil Eins dieses Artikels habe ich Studien besprochen, die Unterschiede bei den PSA-Werten von Männern beschrieben, die in ihrem späteren Leben schließlich Prostatakrebs entwickelten, oder es eben nicht taten. Eine dieser Studien bestätigte, dass 40- bis 50-jährige Männer mit einem überdurchschnittlich hohen PSA-Wert ein höheres Risiko hatten, Prostatakrebs zu entwickeln. Umgekehrt war dieses Risiko bei Männern mit für ihre Altersgruppe unterdurchschnittlichen PSA-Werten niedriger. In einer anderen Studie zeigten die Ergebnisse, dass Männer, die am Ende Prostatakrebs entwickelten, in den zehn der Diagnose vorangehenden Jahren einen schnelleren PSA-Anstieg hatten als Männer, die die Krankheit nicht entwickelten. Indem ich diese beiden Konzepte kombinierte, zeigte ich, wie sich das Screening des Prostatakrebses im Laufe des vergangenen Jahrzehnts entwickelt hat. Als direktes Resultat ist das mediane Alter der Männer, bei denen Prostatakrebs festgestellt wird, im Jahr 2000 auf 62 gesunken, und die Sterblichkeitsrate für Prostatakrebs ist heute auf dem niedrigsten Wert der letzten 50 Jahre [1]. Sobald bei einem Mann (auf der Basis eines erhöhten Anfangs-PSA oder einer Untersuchungsreihe am Gesamt-PSA) ein Risiko zu Prostatakrebs festgestellt wird, ist der nächste Schritt des diagnostischen Vorgehens, die Serumspiegel der PSA-Isoformen zu bestimmen. Das PSA ist eine Protease (ein Enzym, das Proteine abbaut), und ist ein einkettiges Glykoprotein, das aus 237 Rückständen von Aminosäuren und annähernd 8 % Kohlenhydraten besteht [2]. Es gibt fünf PSA-Isoformen: zwei sind biologisch aktive Formen, die sich in ihren Kohlenhydrat-Nebenketten unterscheiden, und drei sind biologisch inaktiv [3]. Biologisch aktive PSA-Formen, die in den Blutkreislauf gelangen, werden durch Bindungen mit Proteasehemmern rasch deaktiviert, von denen die üblichste Alantichymotrypsin (ACT) ist [4,5]. Die inaktiven oder "gekerbten" PSA-Formen binden nicht an Proteasehemmer und werden als "freies" PSA bezeichnet, während das an ACT gebundene PSA "komplexiertes" oder gebundenes PSA genannt wird. Immunoassays für PSA (Gesamt-PSA) messen den Spiegel sowohl der freien als auch des komplexierten PSA-Formen. **Es sind jetzt Assays auf dem Markt, die speziell nur die freien und die komplexierten PSA-Isoformen messen.** Das freie PSA macht bei Männern mit vergrößerter Prostata (benigner Prostatahyperplasie, BPH) einen höheren Anteil (und das komplexierte PSA einen geringeren Prozentsatz) des Gesamt-PSA aus. Umgekehrt macht bei Männern mit Prostatakrebs das freie PSA einen geringeren und das komplexierte PSA einen höheren Anteil des Gesamt-PSA aus [6]. Die FDA² hat einem PSA-Assay für komplexiertes PSA und mehreren Assays für das freie PSA (in Verbindung mit dem Gesamt-PSA verwendet) die Zulassung erteilt. Sie dienen als diagnostische Werkzeuge, die dabei helfen, Prostatakrebs von benigner Prostatahyperplasie (BPH) zu unterscheiden.

Die unter Verwendung der Assays für freies und für

2 Food and Drug Administration, die in den USA für das Zulassen von Medikamenten usw. zuständige Behörde (Anm. d. Übers.)

Gesamt-PSA von Hybratech durchgeführte bahnbrechende Studie dokumentierte die Bedeutung, die das Messen des Anteils des freien PSA bei Männern mit Gesamt-PSA-Werten zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml (der sogenannten "Grauzone") hat [7] (siehe Tabelle 4). Die Aussagekraft des Prozentsatzes an freiem PSA war besser als die des Gesamt-PSA, wenn der prozentuale Anteil des freien PSA $\leq 10\%$ oder $> 25\%$ war, aber war diesbezüglich um nichts besser, wenn der Prozentsatz des freien PSA zwischen diesen Grenzwerten lag. Wenn das Gesamt-PSA unter 4,0 ng/ml liegt, ist die Aussagekraft des freien PSA nur marginal besser als die des Gesamt-PSA. **Folglich sind die von der FDA zugelassenen Assays für das freie PSA nur für Männer angezeigt, bei denen das Gesamt-PSA zwischen 4,0 und 10,0 ng/ml liegt.**

Es ist wichtig, das Prostatavolumen mit zu betrachten, wenn der Anteil des freien PSA ermittelt wird, weil dessen Aussagekraft beim Unterscheiden zwischen BPH und Prostatakrebs bei Männern mit einem geringen Drüsenvolumen ($< 40 \text{ cm}^3$) höher ist [8]. Eine Studie, die dieses Ver-

ben von Patienten mit bekannten Biopsie-Ergebnissen (Krebsbefall oder gutartig) validiert. Die Studienergebnisse zeigten, dass ProstateClass bei der Vorhersage der Biopsie-Ergebnisse signifikant genauer war als sowohl das Gesamt-PSA als auch der prozentuale Anteil des freien PSA ($p \leq 0,01$). ProstateClass ist für die Verwendung durch Urologen kostenfrei bei der Charité-Klinik in Berlin erhältlich und kann auf deren Homepage

http://www.charite.de/ch/uro/en/html/arzt_erkrankung/en/prostatabiopsie2.html abgerufen werden.

Die Werte von komplexiertem PSA und der prozentuale Anteil des freien PSA zeigen ähnliche Überlegenheit gegenüber dem Gesamt-PSA, wenn es darum geht, Prostatakrebs bei jüngeren Männern zu erkennen, bei denen BPH viel seltener ist [11]. Wie allerdings Tabelle 5 zeigt, liefert ProstateClass sogar bei Männern mit niedrigem Gesamt-PSA (2,0-4,0 ng/ml) eine höhere Spezifität als das komplexierte PSA oder der Anteil an freiem PSA.

Trotz frühzeitiger Erkennung werden bis zu 40 Prozent der Männer, an denen eine definitive lokale Behandlung vorgenommen wurde, wahrscheinlich irgendwann in ihrem Leben eine PSA-Progression erleben. Die Fähigkeit, eine verbleibende oder wiederkehrende Erkrankung festzustellen, gewinnt heute eine viel höhere praktische Bedeutung, da bei mehr und mehr Männern in den 50ern und 60ern Prostatakrebs festgestellt und behandelt wird. In der Ausgewogenheit dieses Artikels werde ich diskutieren, wie "ultrasensitive" PSA-Assays dafür verwendet werden können, Männer mit hohem Risiko für ein Wiederauftreten der Erkrankung

Tabelle 4: Wahrscheinlichkeit für das Entdecken von Prostatakrebs durch das Verwenden des Verhältnisses freies PSA/Gesamt-PSA [7]

Gesamt-PSA	% pos. Biopsien	% freies PSA	% pos. Biopsien
0-2 ng/ml	1	0-10	56
2-4 ng/ml	5	10,1-15	28
4-10 ng/ml	25	15,1-20	20
> 10 ng/ml	> 50	20-25	16

Tabelle 5: Spezifität für das Feststellen von Prostatakrebs durch Verwenden des PSA und seiner Isoformen [10, 11]

Gesamt-PSA (Bereich)	Parameter	Prozentuale Spezifität jedes Tests bei 90-prozentiger Empfindlichkeit			
		Gesamt-PSA	% freies PSA	Geb. PSA	ProstateClass
2,0-4,0 ng/ml	Eckwert	2,2 ng/ml	21	1,92 ng/ml	-
	Spezifität	15 %	20	20 %	38 %
4,0-10,0 ng/ml	Eckwert	4,2 ng/ml	18,5	3,58 ng/ml	-
	Spezifität	8,6 %	21,5	13,3 %	62 %

hältnis unter Verwendung der PSA-Assays für freies³ und Gesamt-PSA der Firma DPC untersuchte, hat direkt zur Entwicklung eines artifiziellen neuronalen Netzes (ANN) [9] geführt. Dies ist ein mathematisches Modell, das den Urologen bei der Entscheidung helfen soll, ob eine Biopsie der Prostata durchgeführt werden soll oder nicht. In dieses ANN fließen als Eingangsvariablen das Alter des Patienten, die Anteile von freiem und Gesamt-PSA, das durch transrektalen Ultraschall bestimmte Prostatavolumen und der Befund einer digitalen rektalen Untersuchung (positiv oder negativ) ein. Zusammen liefern diese Faktoren eine "Risikoeinschätzung" für Prostatakrebs, die besser ist als nur der prozentuale Anteil des freien PSA.

In einer anschließenden Multicenter-Studie wurde dieses ANN ("ProstateClass") unter Verwendung von 1.100 Pro-

statakrebs-Patienten zu erkennen. Ich werde auch beschreiben, wie die PSA-Verdoppelungszeit (PSA-VZ) nach der Behandlung zwischen Männern unterscheiden kann, die ggf. das Risiko tragen, an rezidivierendem Prostatakrebs zu sterben, was bei der Entscheidungsfindung bezüglich der Wahl einer Salvage-Therapie⁴ verwendet werden kann.

Das intelligente Verwenden des PSA für die Verlaufskontrolle bei behandelten Prostatakrebs-Patienten

Die Behandlungskontrolle und das Erstellen einer Prognose sind die beiden häufigsten klinischen Anwendungen der PSA-Bestimmung bei Männern, die wegen Prostatakrebs behandelt werden. Bei den lokalen Behandlungen

3 Das Assay für freies PSA von DPC ist in den USA von der FDA nicht zugelassen.

4 Zweittherapie, Rettungstherapie (Anm. d. Übers.)

Glossar

α 1-Antichymotrypsin: Einer der vielen Seröse-Proteasen-Hemmer oder Serpine (Abkürzung für "serine protease inhibitor"), das ist eine Gruppe von Proteinen, die Peptidasen (alte Bezeichnung: Proteasen) hemmen. Seröse Proteasen sind durch das Vorhandensein von Rückständen eines Serins (einer Aminosäure) in ihrer aktiven Domäne gekennzeichnet.

Hybritech: Im Jahre 1978 gegründet, war Hybritech eine der ersten auf dem Gebiet der Biotechnologie tätigen Firmen, die im Labor erzeugte Antikörper für Untersuchungen von Blut und anderer Körperflüssigkeiten entwickelten. Der Tandem-R®-Test von Hybritech war das erste Radioimmunoassay, das von der FDA zugelassen wurde. Hybritech ist jetzt eine Tochtergesellschaft von Beckman-Coulter, einem der größten Hersteller automatisierter Geräte für Labors und Blutuntersuchungen.

Immunoassay: Ein Untersuchungsverfahren, bei dem ein oder mehrere Antikörper oder Antigene zum Messen von Substanzen im Blut oder in Körperflüssigkeiten eingesetzt werden. Ein "enzyme-linked Immunoassay" (ELISA) verwendet an ein Enzym gebundene Antikörper oder Antigene, das zum Erkennen einer Übereinstimmung zwischen dem Antikörper und dem Antigen und zum Abschätzen von dessen Konzentration eine lichtemittierende chemische Reaktion bewirkt. Ein Radioimmunoassay (RIA) verwendet an Antikörper oder Antigene gebundenes radioaktives Jod (^{125}I), um diese Substanzen zu erkennen und zu messen. Wegen Bedenken bezüglich des Entsorgens von radioaktivem Abfall werden RIAs durch

ELISA-mäßige Verfahren ersetzt, die meistens an automatisierten Immunoassay-Analysegeräten mit Zufallszugriff durchgeführt werden können, wie sie von DPC angeboten werden.

Multivariates Analyseverfahren nach Cox: Eine Methode zur multivariaten Analyse von Varianzen ("Manova"). Diese Form ist eine Erweiterung der Varianzanalyse ("ANOVA"-) Verfahren zum Abdecken von Fällen mit mehr als einer abhängigen Variablen, und bei denen die abhängigen Variablen sich nicht einfach kombinieren lassen. Mit dieser Technik wird versucht, sowohl Änderungen der unabhängigen Variablen als auch Wechselbeziehungen unter den unabhängigen Variablen und die Verbindungen zwischen abhängigen Variablen zu erkennen.

Variationskoeffizient: In den Lehren der Wahrscheinlichkeit und der Statistik ist der Variationskoeffizient ein Maß für die Streuung einer Wahrscheinlichkeitsverteilung. Er ist als das Verhältnis der Standardabweichung zum arithmetischen Mittel definiert.

Zytotoxische Chemotherapie: Der Ausdruck "zytotoxisch" bedeutet zellschädigend. Chemotherapie bezieht sich auf Krebsmedikamente, die auf Zellen giftig wirken. Daher verursacht eine "zytotoxische Chemotherapie" bei Prostatakrebs unmittelbar eine Apoptose (Zelltod), im Gegensatz zu einer Androgenentzugstherapie, die Apoptose dadurch hervorruft, dass sie den Prostatakrebszellen das für das Überleben notwendige Androgen entzieht.

ich eine Anzahl Studien besprechen, die die Verwendung von ultrasensitiven PSA-Messungen beim Erkennen und klinischen Beobachten von Männern untersuchen, die möglicherweise nach der RP ein Steigen des PSA feststellen.

Da eine primäre RT, bei der die Drüse in situ bleibt, selten zu einem unmessbaren PSA führt, selbst wenn Heilung erzielt wurde [12], befasst sich dieser Artikel nur mit der Anwendung ultrasensitiver PSA-Assays in Verbindung mit Salvage-Therapien. Wenn nach primärer RT bei aufeinanderfolgenden Messungen das PSA steigt, besteht ein starker Verdacht auf ein Fortschreiten der Erkrankung. Ein hochempfindliches PSA-Assay wie IMMULITE oder "IMMULITE 2000 Third Generation PSA" kann eingesetzt werden, um ein frühes Fortschreiten der Erkrankung nach einer RT zu erkennen, und eine Messreihe erlaubt ein genaues Berechnen der PSA-VZ.

Was ist ein ultrasensitives PSA-Assay?

Die analytische Empfindlichkeit eines Assays (auch als Erkennungsgrenze bezeichnet) wird definiert als die niedrigste Konzentration des zu messenden Analyts, dass von der Nullmarke unterschieden werden kann. Die Yang Pros-Check®- and Hybritech Tandem-R®-Assays, die Ende der 80er Jahre im klinischen Einsatz waren, waren die ersten PSA-Immunoassays auf dem Markt. Diese PSA-Assays der ersten Generation waren

manuell durchzuführende radioimmunometrische Testverfahren und wiesen analytische Empfindlichkeiten von 0,3 bis 0,6 ng/ml auf [13,14,15]. Wenn man beispielsweise das Yang-Assay benutzte, dann wurde für Werte, die unterhalb der Messgrenze lagen, <0,3 ng/ml genannt, aber sie konnten überall zwischen Null und 0,29 ng/ml liegen. **In Anbetracht des hohen Fehlergrades bei PSA-Messungen, die an der Messgrenze solcher Assays lagen, konnte kein präzises, reproduzierbares Messergebnis sichergestellt werden, wenn der PSA-Wert nicht bei 0,6 bis 0,8 ng/ml lag [16].** Dieser höhere Wert wird als "funktionelle Empfindlichkeit" eines Assays bezeichnet, die als die höchste mit einem Assay messbare Konzentration definiert ist, bei der

gibt es die Radikale Prostatektomie (RP), verschiedene Bestrahlungs-(RT-) Verfahren und die Kryochirurgie, während systemische Behandlungen die Androgenprivations-therapie (ADT) und die zytotoxische Chemotherapie umfassen. Die PSA-Werte nach der Behandlung liefern bei Männern, die mit RP oder Kryotherapie behandelt wurden, unschätzbaren Aufschluss über die Wirksamkeit der verabreichten Therapie und das Vorliegen von Rezidiven. Bei solchen Patienten können steigende PSA-Werte eine Krebsaktivität anzeigen, lange bevor irgendwelche klinischen Anzeichen für ein Rezidiv auftreten. Dieser zeitliche Vorsprung lässt sich noch weiter um Monate oder sogar Jahre vergrößern, wenn hochempfindliche PSA-Assays der dritten Generation eingesetzt werden. Im Folgenden werde

der Abweichungskoeffizient kleiner als 20 % ist.

PSA-Assays der zweiten Generation wurden Mitte der 90er Jahre entwickelt und boten eine Verbesserung der analytischen Empfindlichkeit um grob den Faktor zehn bei Messgrenzen von 0,03 bis 0,07 ng/ml, je nach den Angaben des Herstellers. Im gleichen zeitlichen Rahmen begann die Einführung automatisierter Immunoassay-Analysegeräte, die die beim manuellen Messen möglichen Fehler verringern. Um diese PSA-Assays der zweiten Generation von den weniger empfindlichen Pros-Check- und Tandem-R-Assays zu unterscheiden, wurden zum Beschreiben der Assays häufig die Begriffe "hypersensitiv" und "ultrasensitiv" gebraucht. Obwohl sie von einem analytischen Standpunkt her empfindlicher sind, weisen die Assays der zweiten Generation eine funktionale Empfindlichkeit von 0,1 bis 0,2 ng/ml auf.

Das erste **PSA-Assay der dritten Generation** wurde auf dem US-Markt im Jahr 1997 eingeführt, und zwar von der Firma DPC. Dieses Assay bietet eine weitere Verbesserung um den Faktor zehn am unteren Ende der analytischen Empfindlichkeit, mit einer Messgrenze von 0,003 ng/ml und einer funktionalen Empfindlichkeit von 0,01 ng/ml nach Angabe des Herstellers. Angesichts des klinischen Wertes der Empfindlichkeit der dritten Generation haben andere Hersteller empfindlichere Versionen ihrer eigenen PSA-Tests eingeführt [17].

Das Einschätzen des Risikos für Fortschreiten der Erkrankung nach einer Behandlung

Es gibt viele prä- und posttherapeutische Variablen, von denen sich gezeigt hat, dass sie bezüglich der Wahrscheinlichkeit für eine Progression der Erkrankung bei Patienten, die wegen Prostatakrebs behandelt wurden, prognostischen Wert haben. Bei den prätherapeutischen Variablen sind die von Forschern am höchsten geschätzten der PSA-Wert, die Gleason-Summe (der pathologische Grad) und das klinische Stadium. In der Literatur gibt es verschiedene Vorhersage-Algorithmen, multivariate Analyseverfahren und artifizielle neuronale Netze, die diese drei Variablen als Mittel zum Abschätzen eines ungünstigen Ergebnisses nach einer RP, einer externen Bestrahlung oder einer Brachytherapie einsetzen. In gleicher Weise gibt es viele Vorhersage-Algorithmen, die eine Anzahl pathologischer Befunde nach einer RP betrachten. Statt sie hier im einzelnen zu erörtern, will ich mich auf die Anwendung der PSA-Werte nach der Behandlung und deren Kinetik über die Zeit konzentrieren, da sie für das Vorhersagen der Notwendigkeit von Anschluss- oder Salvage-Therapien bei Männern verwendet werden, die sich einer RP unterzogen haben.

Zu erwartende PSA-Werte nach einer RP

PSA-Werte, die drei oder mehr Wochen nach einer erfolgreichen RP gemessen werden, sollten Null oder wenigstens sehr nahe bei Null, und stabil sein. Ein Vorhandensein von PSA im Blut nach einer RP zeigt an, dass es nicht gelungen ist, den Tumor vollständig zu entfernen, und das Wiederauftreten von PSA zu einem späteren Zeitpunkt weist auf ein Tumorzidiv hin. Ausnahmen hiervon sind Fälle, wo bei einseitiger oder beidseitiger Nerverhaltung

oder laparoskopischen Eingriffen gutartiges Gewebe zurückgeblieben ist. Bei solchen Patienten ist mit PSA-Tests der dritten Generation häufig PSA festzustellen, wenn auch in sehr geringer Konzentration.

Die funktionale Empfindlichkeit der PSA-Assays der ersten und der zweiten Generation schränken in den meisten Fällen ihre Anwendung für das frühzeitige postoperative Erkennen von chirurgischem Versagen beträchtlich ein. Allerdings ist eine Reihe klinischer Studien publiziert worden, bei denen postoperativ PSA-Assays der dritten Generation eingesetzt wurden. Diese Studien haben den Wert dieser hochempfindlichen Assays für das Erkennen von früher Progression von Prostatakrebs nach einer RP klar belegt [18,19,20,21].

In einer bahnbrechenden Studie von Witherspoon et al. schien das PSA-Assay der dritten Generation von DPC, IMMULITE, (1) Männer mit anscheinend organbeschränktem Prostatakrebs zu erkennen, denen es bestimmt war, dass der Eingriff versagt, und (2) verglichen mit konventionellen PSA-Assays eine im Schnitt achtzehnmonatige Vorlaufzeit für das Erkennen von Progression der Erkrankung zu liefern (Abbildung 1) [18].

Vassilikos et al. berichteten von Ergebnissen an 197 Männern mit RP, die vier Jahre lang mit einem hauseigenen ultrasensitiven PSA-Assay weiterbeobachtet worden waren, und sie waren in der Lage, für drei Patientengruppen klinische Ergebnisse vorherzusagen [19]. 62 Prozent der Männer zeigten während der Verlaufskontrolle keinerlei signifikante Veränderungen bei den PSA-Werten im Serum und wiesen keine Anzeichen für ein klinisches Krebsrezidiv auf. Fünfzehn Prozent der Männer zeigten einen sehr langsamen PSA-Anstieg über die Zeit, aber keine der Messungen war innerhalb der vier Jahre höher als 0,1 ng/ml, und es entwickelte sich kein klinisches Rezidiv. 23 Prozent der Männer zeigten einen relativ signifikanten Anstieg des PSA im Serum, die mit dem hochempfindlichen PSA-Test im Schnitt 18 Monate früher zuerst festgestellt wurden, verglichen mit einem weniger empfindlichen Assay (eine analytische Empfindlichkeit von 0,1 ng/ml).

Von den 167 Männern, zu denen beide Messverfahren Informationen über ein PSA-Rezidiv erbrachten, traf bei 80 % der Rezidivstatus zu, davon waren 105 Patienten in Remission⁵ und 31 hatten ein mit beiden Methoden festgestelltes biochemisches Rezidiv. Von den weiteren 31 (gemäß regulärem PSA-Test) in Remission befindlichen Patienten hatten 26 (84 %) ein langsames Rezidiv, und fünf (16 %) hatten ein schnelles Rezidiv, wie mit dem ultrasensitiven PSA-Assay festgestellt wurde. **Insgesamt wurden mit dem ultrasensitiven PSA-Test 31 Patienten (30 %), von denen angenommen worden war, dass sie sich in Remission befänden, als mit biochemischem Rezidiv neu eingestuft.**

Vassilikos et al. weisen darauf hin, dass die pathologischen Befunde unter den drei Patientengruppen voneinander abwichen. Obwohl weniger Patienten mit einem langsamen Rezidiv gegenüber Patienten mit einem schnellen PSA-Rezidiv ungünstige klinische und pathologische Merkmale aufwiesen, hatte die Gruppe mit langsamem Re-

⁵ Remission = Rückgang der Erkrankung (Anm. d. Übers.)

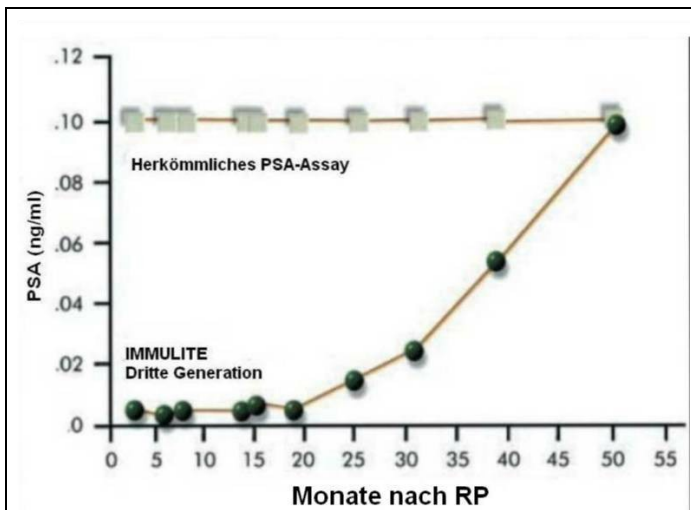


Abb. 1 PSA-Werte bei einem 73-jährigen Mann nach einer RP. Die Schnittränder, Samenblasen und regionalen Lymphknoten waren tumorfrei, der erste postoperative PSA-Wert war 0,004 ng/ml. 4,2 Jahre nach der OP wurde das PSA bei 0,10 ng/ml mit einem herkömmlichen Assay messbar. Mehr als zwei Jahre vorher war mit einem IMMULITE-Assay der Dritten Generation das steigende PSA bemerkt worden.

Tabelle 6: Relation von klinischen und pathologischen Eigenschaften zum Rezidivstatus [19]

Variablen	Rezidivstatus gemäß ultrasensitiver Messung			
	keiner (n=120)	langsam (n=30)	schnell (n=44)	p-Wert
mittl. Alter (Jahre)	63	62	62	-
mittl. PSA vor OP	4,8	6,4	10,0	<0,001
mittl. Gleason-Score	6,2	6,9	7,3	<0,001
% klin. Stad. T1a-c	47,2	33,3	13,9	<0,001
% klin. Stad. T2a-b & T3a-b	52,8	66,7	86,1	
% pos. Schn.ränd.	23,4	38,5	57,1	0,001
% periprostat. Ausbreitung	40,6	44,4	77,1	0,001
% Samenblasenbefall	9,3	7,4	31,4	0,005

zidiv dennoch eine höhere Prozentzahl ungünstiger klinischer und pathologischer Merkmale als die in Remission befindlichen (Tabelle 6).

In einer nachfolgenden Studie untersuchten Doherty et al. die Nützlichkeit des PSA-Assays der dritten Generation von DPC für das frühzeitige Erkennen eines biochemischen Rezidivs an 200 Patienten nach RP [20]. Die Verfasser maßen vier bis sechs Wochen nach dem Eingriff (Nadir) einen einzelnen PSA-Wert und definierten ein unmessbares PSA mit $\leq 0,01$ ng/ml (der funktionalen Empfindlichkeit dieses Assays). Die Ergebnisse zeigten, dass das biochemisch krankheitsfreie Zwei-Jahres-Überleben [engl. "two-year biochemical disease-free survival" (BDFS)] bei den 134 Patienten mit auswertbaren PSA-Werten bei 61,1 % lag (95-Prozent-Vertrauensintervall: 51,6-70,6 %). **Nur zwei von 73 Patienten (2,7 %) mit einem unmessbaren PSA-Nadir erlitten einen Rückfall, verglichen mit 47 von 61 (77,0 %), die diesen PSA-Wert nicht erreichten. Durch Anwendung der Cox-Multi-**

variats-Analyse bestätigten die Verfasser, dass ein unmessbarer PSA-Nadir die stärkste unabhängige Variable ist, die ein günstiges BDFS ($p < 0,001$) vorhersagt: Er übertraf andere bekannte ungünstige pathologische Auffälligkeiten wie das Ausgangs-PSA, die Gleason-Summe, den Status positiver Schnittränder und den Samenblasenbefall (Tabellen 7a und 7b).

Tabelle 7a: Univariate Vorhersagewerte für BDFS20

Variable	Chi ²	p-Wert
Alter	0,0	-
Gleason-Score bei Biopsie	2,7	0,099
Samenblasenbefall	10,3	0,013
pos. Schnittränder	12,5	0,0004
Gleason Score nach OP	14,1	0,0002
extrakapsuläre Ausbreitg.	16,9	< 0,0001
PSA vor OP	18,4	< 0,0001
PSA-Nadir $\leq 0,001$	71,6	< 0,0001

Shen und seine Mitarbeiter vom New York University Medical Center brachten im März 2005 die jüngste Studie zur Untersuchung des PSA-Assays der dritten Generation von DPC heraus [21]. Die in diesen Bericht aufgenommenen 545 auswertbaren Patienten stellen die bis dato größte veröffentlichte Reihe dar, an der die Nützlichkeit der ultrasensitiven PSA-Messung in der Situation nach einer RP untersucht wurde. Nach der RP kamen die Patienten nach drei Monaten, sechs Monaten, zwölf Monaten, dann einmal jährlich zur Serumentnahme wieder in die Klinik, und die Gruppe wurde im Schnitt 3,1 Jahre lang weiterbeobachtet. Die Ergebnisse bestätigten frühere Berichte und demonstrierten, dass Männer mit einem unmessbarem PSA-Nadir ($< 0,01$ ng/ml) nach einer RP eine signifikant niedrigere Rate biochemischer Rezidive aufweisen

Tabelle 7b: Univariate Vorhersagewerte für BDFS20

Variable	Chi ²	p-Wert
Summe Gleason-Proben	3,55	0,0595
PSA vor OP	4,31	0,0379
pos. Schnittränder	4,70	0,0301
PSA Nadir $\leq 0,01$ ng/ml	26,91	<0,0001

als Männer mit einem PSA-Nadir von 0,01 ng/ml ($p < 0,01$), 0,02 ng/ml ($p < 0,025$) oder $> 0,04$ ng/ml ($p < 0,01$).

Durch Verwendung der multivariaten Überlebensanalyse (engl. "multivariate logistic regression analysis") zeigten die Verfasser, dass ein PSA-Nadir von 0,01 ng/ml ($p < 0,05$), 0,02 ng/ml ($p < 0,05$) und $> 0,04$ ng/ml ($p < 0,01$) im Vergleich zu einem Nadir von unter 0,01 ng/ml unabhängig ein erhöhtes Risiko für ein biochemisches Rezidiv vorhersagte (siehe Tabelle 8).

Das Benutzen des PSA-Tests der dritten Generation zum Managen postoperativer biochemischer Rezidive

Für Patienten, die nach einer primären RP eine PSA-Progression erleiden, sind praktikable Behandlungsoptionen u. a. Beobachtendes Abwarten (engl. "Watchful Waiting"), d. h. keine konkrete Behandlung, Salvage-Bestrahlung der Prostataloge (mit oder ohne Bestrahlung der Beckenlymphknoten) oder Androgendeprivationstherapie (ADT).

Eine Salvage-Bestrahlung wird nur solchen Patienten etwas nutzen, bei denen sich in der Prostataloge verbliebenes Krebsgewebe nachweisen lässt, während von einer ADT Patienten mit verbliebenem Krebs und/oder metastatischer Erkrankung potenziell profitieren. Fortlaufende PSA-Messungen während der darauffolgenden Monate können dazu benutzt werden, die Wahrscheinlichkeit dafür zu bestimmen, dass ein Patient mehr oder weniger wahrscheinlich von einer Salvage-Bestrahlung profitieren würde [11,22,23,24].

Salvage-EBRT erhalten hatten und keinen dieser ungünstigen prognostischen Faktoren aufwiesen, 77 %, was darauf hindeutet, dass eine solche Therapie ausgesuchten Patienten zu einem beständigen Ansprechen verhelfen kann.

Da diese Kriterien sowohl einen PSA-Wert vor der EBRT von $< 2,0$ ng/ml als auch eine PSAVZ von > 10 Monaten einschließen, kann sich die Vorlaufzeit, die von einem PSA-Assay der dritten Generation mit ihrer überlegenen Genauigkeit bei kleinen Werten gewährt wird, als nützlich für das Identifizieren solcher Patienten erweisen, die wahrscheinlich frühzeitig ein Rezidiv zeigen werden, sowie für die ärztliche Entscheidungsfindung bezüglich der Optionen für eine Salvage-Therapie.

Schlussfolgerungen

PSA-Assays der dritten Generation sprechen sowohl die Forderungen moderner Screening-Strategien beim Prostatakrebs als auch das frühzeitige Erkennen eines Rezidivs im Anschluss an eine definitive Behandlung an.

Für Allzweck-PSA-Assays ist es unverzichtbar geworden, dass sie die Leistungsfähigkeit der dritten Generation aufweisen, um die heutigen Bedürfnisse von Prostatakrebspatienten

	PSA-Nadir (ng/ml)				
	Alle	$< 0,01$	$0,01$	$0,02$	$> 0,04$
Anzahl Patienten	545	423	75	19	28
Anzahl (%) Rückfälle	54 (9,0)	17 (4,0)	9 (12,0)	3 (15,8)	25 (89,3)
mittlere Zeit bis zum Rückfall (Monate)	25,2	31,1	28,7	16	19,7

Unmessbare PSA-Ausgangswerte im Anschluss an eine RP, die als $< 0,2$ ng/ml definiert sind und die später messbar werden und fortlaufend ansteigen, deuten auf ein lokales Rezidiv in der Prostataloge hin [11] (wie aus dem Beispiel in Abb. 1 ersichtlich). Messbare PSA-Werte gleich nach dem Eingriff, die über die Zeit ansteigen, stehen wahrscheinlich für eine mikrometastatische Erkrankung, die bereits vor dem Eingriff vorlag [22,23]. Im erstgenannten Szenario kann eine externe Bestrahlung [engl. External Beam Radiation Therapy (EBRT)] angezeigt sein, während im zweiten Szenario wahrscheinlich eine Salvage-Therapie mit ADT angesagt wäre [24].

Faktoren für eine ungünstige Prognose	Risiko-Verhältnis	p-Wert
Gleason-Summen 8, 9 oder 10	2,6	0,001
PSA-Wert vor der EBRT $> 2,0$ ng/ml	2,3	0,001
Negative Schnittränder	1,9	0,001
PSA-VZ < 10 Mon.	1,7	0,001

In einem kürzlich erschienenen Artikel wurde der Nutzen einer Salvage-EBRT für postoperative PSA-Rezidive über vier Jahre untersucht. In diese retrospektive Studie waren 501 Männer von fünf akademischen Institutionen aufgenommen worden. Insgesamt zeigten die Resultate eine Wahrscheinlichkeit für eine Vier-Jahre-Progressionsfreiheit von nur 45 %. Eine Analyse der Daten erbrachte mehrere Faktoren, die signifikant ein Fortschreiten der Erkrankung nach einer EBRT vorhersagten:

Interessanterweise betrug die Wahrscheinlichkeit für eine Vier-Jahre-Progressionsfreiheit bei Männern, die eine

und ihrer behandelnden Ärzte zu erfüllen.

Literatur, Teil 2:

- Moul JW, Wu H, Sun L, et al. Epidemiology of radical prostatectomy for localized prostate cancer in the era of prostate-specific antigen: an overview of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research national database. *Surgery* 132: 213-9, 2002.
- Armbruster DA. Prostate-specific antigen: Biochemistry, analytical methods, and clinical application. *Clin Chem* 39: 181-95, 1993.
- Nurmikko P, Pettersson K, Piironen T, Hugosson J, and Lilja H. Discrimination of Prostate Cancer from Benign Disease by Plasma Measurement of Intact, Free Prostate-specific Antigen Lacking an Internal Cleavage Site at Lys145-Lys146. *Clin Chem* 47: 1415-23, 2001.
- Lilja H.A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest* 76: 1899-903, 1985.
- Denis LJ, Murphy GP, and Schroder FH. Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer* 75: 1187-207, 1995.
- Graves HC, Wehner N and Stamey TA. Comparison of a polyclonal and monoclonal immunoassay for PSA: need for an international antigen standard. *J Urol* 144: 1516-22, 1990.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 279: 1542-7, 1998.
- 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* 79: 104-109, 1997.
- Stephan C, Jung K, Cammann H, Vogel B, Brux B, Kristiansen G, et

- al. An artificial neural network considerably improves the diagnostic power of percent free prostate specific antigen in prostate cancer diagnosis—results of a five year prospective investigation. *Int J Cancer* 99:466–73, 2002.
10. Stephan C, Cammann H, Semjonow A, et al. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. *Clin Chem* 48:8 1279-1287, 2002.
 11. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, et al. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 170: 1787-91, 2003.
 12. Forman JD, Meetze K, Pontes W, et al. Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 158: 1436-9, 1997
 13. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 141: 1076-83, 1989.
 14. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 141:873-9, 1989.
 15. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 142: 1011-7, 1989.
 16. Graves HCB, Wehner N, Stamey T. Ultrasensitive radioimmunoassay of prostate-specific antigen. *Clin Chem* 38: 735-42, 1992.
 17. Ellis WJ, Vessella RL, Noteboom JL, et al. Early detection of recurrent prostate cancer with an ultrasensitive chemiluminescent prostate-specific antigen assay. *Urology* 50: 573-9, 1997.
 18. Witherspoon LR, Lapeyrolerie T. Sensitive prostate specific antigen measurements identify men with long disease-free intervals and differentiate aggressive from indolent cancer recurrences within 2 years after radical prostatectomy. *J Urol* 157: 1322-8, 1997.
 19. Vassilikos EJK, Yu H, Trachtenberg J, et al. Relapse and cure rates of prostate cancer patients after radical prostatectomy and 5 years of follow-up. *Clin Biochem* 33: 115-23, 2000.
 20. Doherty AP, Bower M, Smith GL, et al. Undetectable ultrasensitive PSA after radical prostatectomy for prostate cancer predicts relapse-free survival. *Br J Cancer* 83: 1432-6, 2000.
 21. Shen S, Lepor H, Yaffee R, Taneja SS: Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. *J Urol* 173: 777-80, 2005.
 22. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Longterm results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 159:173-7, 1998.
 23. Egawa S, Matsumoto K, Suyama K, et al. Limited suppression of prostate-specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology* 53: 148-54, 1999.
 24. Fowler JE, Pandey P, Braswell NT, et al: Prostate specific antigen progression rates after radical prostatectomy or radiation therapy for localized prostate cancer. *Surgery* 116:302-306, 1994.
 25. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MY, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 291: 1325-32, 2004.



Jonathan McDermed, Doktor der Pharmazie, ist zur Zeit Corporate Marketing Manager für Tumormarker und Nachweisverfahren für Knochen-Metabolismus des Unternehmens Diagnostic Products Corp. In Los Angeles, Kalifornien. Er ist verantwortlich für die Planung und Umsetzung von Aktivitäten im Zusammenhang mit dem Verkauf und dem Vertrieb dieser Verfahren. Seinen akademischen Grad erwarb Dr. McDermed bei der USC's School of Pharmacy, und er war einer der ersten Mitarbeiter bei PCRI; er unterstützte Patienten und beschaffte aktuelle Informationen hinsichtlich der Erhältlichkeit neuer diagnostischer Tests und Therapien für Prostatakrebs.