

## Serie

Peter Hammerer<sup>1</sup>  
Michael Lein<sup>2</sup>

# Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

## Zusammenfassung

Die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) wird zunehmend zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass durch die PSA-Bestimmung mehr Tumoren in früheren Stadien erkannt werden als mit der digitalen rektalen Palpation. Ob die PSA-Bestimmung die Mortalität des Prostatakarzinoms senkt, wird zurzeit in verschiedenen Studien untersucht. Allerdings können auch benigne oder entzündliche Veränderungen der Prostata zu einer Erhöhung der PSA-Serumkonzentration führen. Aufgrund dieser geringen Spezifität sind verschiedene Methoden zur Testoptimierung wie altersadjustierte PSA-Werte, PSA-Dichte, PSA-Übergangszonendichte und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit beschrieben worden. In der vorliegenden Arbeit wird der Stellenwert der PSA-Isofor-

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease, die im Serum in verschiedenen molekularen Subfraktionen zu finden ist. Sowohl hyperplastisches, nichtmalignes und malignes Prostatagewebe können die PSA-Serumkonzentration erhöhen, allerdings finden sich bei Prostatakarzinomen zehnfach höhere Serumspiegel pro Gramm Gewebe im Vergleich zu Gewebe aus einer benignen Prostatahyperplasie (16).

Durch die Bestimmung des PSA-Wertes zur Früherkennung konnte eine deutliche Tumorstadienverschiebung hin zu mehr organbegrenzten Tumoren erzielt werden (3, 8). Ob diese Verbesserung zu einer Senkung der Mortalitätsrate des Prostatakarzinoms führt, wird momentan in verschiedenen großen Studien wie der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) prospektiv untersucht (20).

Wird bei Männern mit einer geringen Erhöhung des PSA-Wertes über 4 ng/mL eine Prostatabiopsie durchgeführt, findet sich bei mehr als der Hälfte der untersuchten Männer kein Prostatakarzinom (3). Aufgrund dieser gerin-

men für die Früherkennung des Prostatakarzinoms kritisch gewertet. Das Verhältnis von freiem PSA zu Gesamt-PSA (Prozent-f-PSA) ist bei Männern mit einem Prostatakarzinom (PCa) erniedrigt (12, 21). Die Bestimmung der PSA-Ratio verbessert die Testspezifität, allerdings existieren keine einheitlichen Grenzwerte.

**Schlüsselwörter:** prostataspezifisches Antigen, komplexiertes PSA, freies PSA, Prostatakarzinom

## Summary

### Significance of Prostate Cancer Screening by Use of PSA Isoforms

In prostate cancer screening early measurement of prostate specific antigen (PSA) is increasingly applied. More than 75 per cent of localized

gen Spezifität sind verschiedene Methoden zur Testoptimierung wie altersadjustierte PSA-Werte, PSA-Dichte, PSA-Übergangszonendichte und PSA-Anstiegsgeschwindigkeit beschrieben worden (1, 5, 6, 15). Durch die Bestimmung der PSA-Isoformen könnte die Spezifität und Sensitivität des PSA-Testverfahrens verbessert und die Anzahl der unnötig durchgeführten Biopsien verringert werden (10, 17).

## PSA-Isoformen

Jedes PSA-Molekül besitzt fünf Epitope, die durch verschiedene Antikörper erkannt werden. Der überwiegende Anteil des Gesamt-PSA (t-PSA) ist an alpha1-Antichymotrypsin (ACT), alpha1-Antitrypsin und Protein C gebunden. Ein weiterer Anteil des PSA ist mit dem Proteaseinhibitor alpha-2 Makroglobulin komplexiert, kann jedoch durch die üblichen PSA-Testver-

cancers are detected based on abnormal PSA results. However, the appropriateness of prostate cancer screening is a topic of great debate. Elevated PSA serum concentration can be found not only in men with prostate cancer, but also in men with benign prostatic hyperplasia or inflammatory prostatic disease. To improve specificity, age-adjusted reference values, PSA density or PSA velocity have been introduced into clinical practice. Significant improvement has been reported by measurement of different PSA isoforms. The ratio free/total PSA is decreased in men with prostate cancer, however, there is no consensus regarding the optimal cut-off. Complexed PSA has improved early detection compared to PSA alone. An advantage of c-PSA is the stability of serum concentration.

**Key words:** prostate specific antigen, complexed PSA, free PSA, prostate cancer

fahren ohne Vorbehandlung nicht erkannt werden (12, 17, 21). Circa 10 bis 30 Prozent des Gesamt-PSA liegt als ungebundene, freie PSA-Form (f-PSA) vor. Die Arbeitsgruppen um Ulf Stenman und Hans Lilja konnten zeigen, dass das Verhältnis von f-PSA zu t-PSA (Prozent-f-PSA) bei Männern mit einem Prostatakarzinom (PCa) erniedrigt ist (12, 21). Die Bestimmung der PSA-Ratio führt zu einer Verbesserung der Spezifität dieses Testverfahrens bei Gesamt-PSA-Werten zwischen 4 bis 10 ng/mL und zu einer Verbesserung der Sensitivität bei PSA-Werten < 4 ng/mL (6). Allerdings liegen in der Literatur sehr unterschiedliche Cut-off-Werte zwischen 10 Prozent und 33 Prozent vor, die die praktische Umsetzung bisher erschweren.

Die Ursachen für die Verschiebung des PSA-Bindungsverhaltens sind unklar; diskutiert werden die Freisetzung unterschiedlicher Anteile von enzymatisch inaktivem PSA, eine differente ACT-Synthese innerhalb der Prostatazelle, die über eine intrazelluläre Komplexierung die Ratio beeinflusst oder eine Veränderung der Glykolysierung von PSA (10).

<sup>1</sup> Urologische Klinik (Chefarzt: Prof. Dr. med. Peter Hammerer), Städtisches Klinikum Braunschweig

<sup>2</sup> Urologische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Loening), Charité Berlin

## Verbesserung der Spezifität bei PSA $\geq$ 4 ng/mL

Catalona et al. zeigten, dass durch den Einsatz von Prozent-f-PSA bei einem Cut-off-Wert von 25 Prozent die Zahl der Prostatabiopsien um 20 Prozent reduziert werden konnte, bei einer verbleibenden Erkennungsrate von 95 Prozent. Eingeschlossen wurden Patienten mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/mL (3, 4). Aufgrund dieser Daten wurde von der Food and Drug Administration die Bestimmung von Prozent-f-PSA zur Früherkennung in den USA zugelassen. Vergleichbare Daten wurden von Partin et al. bei einem Cut-off von 20 Prozent berichtet; in dieser Serie wurde eine potenzielle Reduzierung der Biopsien um 29 Prozent beschrieben (15).

## Verbesserung der Spezifität bei PSA < 4 ng/mL

Circa 13 bis 20 Prozent aller Männer mit PSA-Werten in Normbereich (2,5 bis < 4 ng/mL) weisen ein klinisch erkennbares Prostatakarzinom auf (19). Vashi et al. untersuchten Männer mit PSA-Werten zwischen 3 bis 4 ng/mL. Bei 19 Prozent-f-PSA wurden als Cut-off-Wert 90 Prozent aller Prostatakarzinome erkannt (23). Ähnliche Daten wurden von Catalona et al. anhand einer Screeninguntersuchung von mehr als 900 Männern mit PSA-Werten zwischen 2,6 und 4 ng/mL und normalem rektalen Tastbefund berichtet. Ein klinisches Problem stellt die geringe Stabilität des f-PSA bei 4°C und Raumtemperatur dar. Woodrum et al. wiesen nach, dass 60 bis 90 Prozent des freien PSA pro Monat bei Raumtemperatur degradiert, wohingegen bei -20°C oder -70°C freies PSA relativ stabil blieb (21, 24). Deshalb ist eine standardisierte Probenaufarbeitung für die Bestimmung von f-PSA notwendig.

## Komplexiertes PSA

Die alleinige Messung des komplexierten PSA (c-PSA) stellt eine Weiterentwicklung der PSA-Diagnostik dar, mit der analytische Probleme der f-PSA-Messung umgangen werden können. Frühe Testverfahren, welche die Serum-

Tabelle		
Fläche unter der Kurve (AUC) und 95%-Konfidenzintervall (95%-CI)*		
Parameter	AUC	95%-CI
t-PSA	56,9	47,4–63,6
c-PSA	60,8	55,3–66,1
f/t-PSA	59,1	48,0–69,5
c/t-PSA	59,7	54,2–65,0

\* für t-PSA, c-PSA, f/t-PSA, c/t-PSA

konzentration von PSA-alpha 1-Antichymotrypsin bestimmten, zeigten unspezifische Bindungen an Cathepsin G und andere Protein, wodurch die Ergebnisse zum Teil stark beeinflusst wurden. Ein 1998 entwickelter Test erlaubt eine genaue Messung des komplexierten PSA (18). In vielen Untersuchungen wurde die Sensitivität und Spezifität von t-PSA, f-PSA, f/t-PSA und c-PSA sowie weiteren Ratios verglichen. Gemessen wurde hierbei die AUC („area under curve“) der ROC -Kurven („receiver operator curve“) (2, 7, 9, 14). Sokoll et al. verglichen c-PSA mit Gesamt-PSA und demonstrierten, dass die Spezifität der Karzinomerkenkung bei Männern mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/mL bei c-PSA verbessert war (21). Bei einer Sensitivität von 95 Prozent war die Spezifität mit 25 Prozent vergleichbar der Spezifität der Messung von Prozent-f-PSA. Vergleichbare Ergebnisse wurden von Brawer et al. und anderen publiziert (2).

Die Autoren schlossen aus diesen Daten, dass die Bestimmung von c-PSA eine Verbesserung der Serumdiagnostik mit einem einzigen Testverfahren darstellt. Widersprüchliche Ergebnisse hierzu wurden von Okihara et al. publiziert (14). In dieser Untersuchung mit 354 Männern wurde keine signifikante Verbesserung gegenüber Gesamt-PSA beschrieben, die AUC betrug 0,65 für c-PSA versus 0,63 für Gesamt-PSA.

In einer kürzlich durchgeführten Multicenterstudie der Urologischen Kliniken Berlin Charité, Münster, Essen, Hamburg und Aarau wurden 700 Männer mit PSA-Werten zwischen 0 und 6 ng/mL untersucht, bei denen eine Prostatabiopsie zur histologischen Sicherung durchgeführt wurde. Bei allen Patienten wurde Gesamt-PSA und f-PSA mit dem Elys-System der Firma Roche Diagnostik,

Mannheim und Gesamt-PSA und c-PSA mit dem Bayer Immuno 1 System der Firma Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, gemessen (12). Der Vergleich der AUC-Ergebnisse zeigte im PSA-Bereich von 2,5 bis 4 ng/mL einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen c-PSA und t-PSA, die AUC betrug für c-PSA 0,61 im Vergleich zu 0,51 für Gesamt-PSA, es konnte jedoch keine Verbesserung gegenüber Prozent-f-PSA festgestellt werden. In einer zweiten prospektiven europäischen Multicenterstudie wurde der Stellenwert von PSA und den Isoformen in Verbindung mit dem Prostatadrüsenvolumen bei 750 Männern analysiert. Bei allen Männern wurden mindestens sechs Biopsien unter Ultraschallkontrolle entnommen (7). Bei einer vorgegebenen Sensitivität von 90 und 95 Prozent war die entsprechende Spezifität von c-PSA signifikant besser als für Gesamt-PSA ( $P < 0,0001$ ). Die AUC für c-PSA war statistisch signifikant höher als für Gesamt-PSA (60,8 versus 56,9,  $P = 0,032$ ) (Tabelle). Ob diese Früherkennungsmaßnahmen zu einer Senkung der Mortalität des Prostatakarzinoms führen, wird hoffentlich durch die laufenden Screeningstudien beantwortet (20).

Manuskript eingereicht: 16. 10. 2003, revidierte Fassung angenommen: 1. 6. 2004.

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Zitierweise dieses Beitrags:  
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 1892–1893 [Heft 26]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das beim Verfasser erhältlich oder im Internet unter [www.aerzteblatt.de/lit2604](http://www.aerzteblatt.de/lit2604) abrufbar ist.

Anschrift für die Verfasser:  
**Prof. Dr. med. Peter Hammerer**  
Urologische Klinik, Städtisches Klinikum Braunschweig  
Salzdahlumer Straße 90, 38126 Braunschweig  
E-Mail: [p.hammerer@klinikum-braunschweig.de](mailto:p.hammerer@klinikum-braunschweig.de)

In der Serie zum Prostatakarzinom sind bisher erschienen:

**Früherkennung des Prostatakarzinoms**  
Luboldt und Rübben  
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 1736–1738 [Heft 24]

**Einfluss von Präanalytik und Analytik auf die Aussagekraft des prostataspezifischen Antigens**  
Fornara P et al.  
Dtsch Arztebl 2004; 101: A 1820–1823 [Heft 25]

## Serie

Peter Hammerer<sup>1</sup>  
Michael Lein<sup>2</sup>

# Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

## Literatur

- Benson MC, Whang IS, Olsson CA et al.: The use of PSA density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum PSA. *J Urol* 1992; 147: 817–821.
- Brawer MK, Meyer GE, Letran JL et al.: Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 372.
- Catalona WJ: Measurement of prostate-specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156.
- Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA et al.: Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2.51 to 4 ng/mL and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. *Urology* 1999; 54: 220.
- Carter H, Pearson JD, Metter EJ et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215–2220.
- Djavan B, Zlotta A, Kratzik C et al.: PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 1999; 54: 517.
- Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissig A, Dobronski P, Kaisary A, Marberger M: Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology* 2002; 60: 4–9.
- Hammerer P, Graefen M, Henke RP, Haese A, Huland E, Huland H: Ratio free/total PSA (%f-PSA) in men with total PSA 0.5–3 ng/ml: improvement for prostate cancer detection? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3: 19.
- Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ et al.: Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter. *Urology* 2002; 60: 31.
- Jung K, Elgeti U, Lein M et al.: Ratio of free or complexed prostate-specific antigen (PSA) to total PSA: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin Chem* 2000; 46: 55.
- Lein M, Jung K, Hammerer P, Graefen M, Semjonow A, Stieber P, Ossendorf M, Luboldt HJ, Brux B, Stephan C, Schnorr D, Loening SA: A multicenter clinical trial on the use of alpha1-antichymotrypsin-prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis. *Prostate* 2002; 47: 77–84.
- Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, Luboldt HJ, Hammerer P et al.: A multicenter clinical trial on the use of complexed-prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol* 2003; 170: 1175–1179.
- Lilja H, Christensson A, Dahlen U: Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618–1625.
- Okihara K, Cheli C, Partin AW et al.: Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 2017.
- Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 270: 860.
- 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* 1996; 48: 55–61.
- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: A decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293.
- Rittenhouse HG, Chan DW: Can complexed PSA be used as a single test for detecting prostate cancer? *Urology* 1999; 54: 4.
- Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, et al.: Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000; 163: 806.
- Schröder FH, Roobol-Bouts M, Vis AN, van der Kwast T, Kranse R: Prostate-specific antigen-based early detection of prostate cancer – validation of screening without rectal examination. *Urology* 2001; 57: 83–90.
- Sokoll LJ, Bruzek DJ, Dua R, Dunn W, Mohr P, Wallerson G, Eisenberger M, Partin AW, Chan DW: Short-term stability of the molecular forms of prostate-specific antigen and effect on percent complexed prostate-specific antigen and percent free prostate-specific antigen. *Urology* 2002; 60: 24–30.
- Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Ranniko S, Tuhanen K, Alfthan O: A complex between prostate specific antigen and alpha-1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in the serum of patients with prostate cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 222–226.
- Vashi AR, Wojno KJ, Henricks W, England BA, Vessella RL, Lange PH, Wright GL Jr, Schellhammer PF, Weigand RA, Olson RM, Dowell BL, Borden KK, Oesterling JE: Determination of the „reflex range“ and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using the AxSYM system. *Urology* 1997; 49: 19–27.
- Woodrum DL, Brawer MK, Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC: Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 5–12.