

Journal für
Urologie und **Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Molekulare Formen des PSA in der
Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Lein M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2003; 10 (Sonderheft

5) (Ausgabe für Österreich), 3-7

Homepage:

www.kup.at/urologie

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

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

www.kup.at/urologie

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

P.b.b. GZ02Z031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Molekulare Formen des PSA in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

M. Lein

Das prostataspezifische Antigen ist die wichtigste Kenngröße in der Diagnostik und Therapieüberwachung des Prostatakarzinoms. Zur besseren Abgrenzung zwischen Männern mit und ohne Prostatakarzinom, aber auch zur Früherkennung, haben sich die molekularen Formen des PSA als wertvolle Entscheidungshilfen erwiesen. Es wird eine Übersicht über bisher vorliegende Informationen zur Aussagekraft des freien PSA, des an α_1 -Antichymotrypsin gebundenen PSA und des komplexierten PSA (cPSA) zusammen mit eigenen Resultaten gegeben. Der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA hat sich als eine wichtige Entscheidungsgröße in der urologischen Praxis etabliert, mit der Sensitivität und Spezifität der Prostatakarzinomdiagnostik verbessert werden. Die Zahl von Prostatastanziopsien im Gesamt-PSA-Bereich von 4–10 ng/ml kann damit reduziert werden. Ein diagnostischer Vorteil der alleinigen Bestimmung des komplexierten PSA bzw. der entsprechenden Quotienten im Vergleich zum Gesamt-PSA und des Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden.

Prostate-specific antigen (PSA) is the most useful marker in the early detection of prostate cancer and for the monitoring of patients with this diagnosis. Molecular forms of PSA have been used to discriminate between men with and without prostate cancer as well as for the detection of prostate cancer within the grey zone of PSA. In this respect, a literature survey on the diagnostic validity of free PSA, PSA bound to α_1 -antichymotrypsin and complexed PSA (cPSA) is given together with own results. The ratio of free to total PSA has been shown to improve both sensitivity and specificity of prostate cancer diagnosis based on total PSA measurements. The number of biopsies can be reduced in the total PSA range of 4–10 ng/ml. Complexed PSA alone and the calculated derivatives are not superior in their discriminatory power compared with total PSA and the ratio of free to total PSA. *J Urol Urogynaekol 2003; 10 (Suppl. 5): 3–7.*

Bedeutung der PSA-Bestimmung

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist ohne Zweifel die wichtigste Kenngröße in der Diagnostik des Prostatakarzinoms und in der Verlaufskontrolle nach einer Therapie. In den 90er Jahren wurde in mindestens fünf umfangreichen Studien gezeigt, daß durch die alleinige Bestimmung des Gesamt-PSA das organbegrenzte Prostatakarzinom früher erfaßt wird als mit der traditionellen digital-rektalen Palpation [1, 2]. Die detaillierte Krebsstatistik in den USA konnte die nachhaltigen Auswirkungen des „PSA-Massen-Screenings“ dokumentieren [3, 4]. In der Geschichte der Medizin hat bisher kein anderer biochemischer Marker die Inzidenz, das Tumorstadium bei Erstdiagnose und auch die Mortalität einer malignen Erkrankung in einer solchen Weise beeinflußt.

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes [3]. Nach der Einführung des PSA in den USA als zugelassener Tumormarker im Jahre 1988 ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms in den folgenden vier Jahren um ca. 18 % jährlich angestiegen und danach wieder kontinuierlich abgefallen [3, 4]. Bis 1998 wurde dann ein relativ stabiles Inzidenzniveau erreicht. In diesem Jahr werden in den USA etwa 220.900 Neuerkrankungen und 28.900 Todesfälle an dieser Tumorentität erwartet. Bemerkenswert ist die ausgeprägte Abnahme von fortgeschrittenen bzw. metastasierten Prostatakarzinomen bei der Erstdiagnose seit dem Jahr 1991. Gegenwärtig haben in den USA ca. 85 % der Männer, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, ein begrenztes Tumorstadium. Dies spiegelt sich in einem relativen 5-Jahres-Überleben von fast 100 % wieder. Darüber hinaus sank die Mortalität in den letzten Jahren um ca. 4,4 % pro Jahr. Diese positive Entwicklung ist dem PSA zuzuschreiben [4].

Trotz dieser günstigen Situation ist das PSA kein idealer Tumormarker, der weitgehend organ-, nicht jedoch tumorspezifisch ist. Erhöhte PSA-Konzentrationen werden auch bei gutartigen Prostataerkrankungen, wie bei der benignen Prostatahyperplasie oder der Prostatitis gefunden [1, 5]. Darüber hinaus haben ca. 20 % der Männer mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine „normale“ Gesamt-PSA-Konzentration von kleiner 4 ng/ml [6]. Die Anwendung des allgemein akzeptierten Grenzwertes von 4 ng/ml Gesamt-PSA führt zu falsch-positiven und falsch-negativen Testergebnissen. Deshalb wurden verschiedene Strategien zur Vermeidung dieser Fehler entwickelt. Konzepte zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft, wie der PSA-Prostata-volumenquotient, die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und altersabhängige PSA-Referenzgrenzen haben nur teilweise die an sie gestellten Erwartungen erfüllt [7].

Der Gesamt-PSA-Grenzwert von 4,0 ng/ml t-PSA wird als Entscheidungsgrenze für die Durchführung einer Prostatabiopsie allgemein angewendet. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Testsysteme nicht standardisiert sind und somit die Vergleichbarkeit der Meßwerte eingeschränkt ist [8].

PSA-Formen im Blut

PSA zirkuliert im Serum als „ungebundenes“ freies PSA und als an Proteaseinhibitoren gebundenes PSA. Beide Formen zusammen sind das Gesamt-PSA. Das freie PSA bildet mit etwa 10–30 % die kleinere Fraktion im Serum. Etwa 70–90 % des PSA ist zum größten Teil an α_1 -Antichymotrypsin, aber auch an andere Inhibitoren wie das α_1 -Antitrypsin gebunden [9, 10]. Das α_2 -Makroglobulin-PSA bildet eine größere Fraktion im Blut, kann jedoch gegenwärtig nicht mit kommerziellen Testsystemen nachgewiesen werden.

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Michael Lein, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Charité D-10098 Berlin, Schumannstraße 20–21, E-mail: michael.lein@charite.de

In umfangreichen Untersuchungen wurde gezeigt, daß der Anteil an freiem PSA bei Patienten mit einem Prostatakarzinom kleiner ist als bei Männern ohne Prostatakarzinom [5, 11, 12]. Dementsprechend weisen Prostatakarzinom-Patienten einen höheren Anteil des gebundenen bzw. komplexierten PSA auf. Die Ursache für dieses diagnostisch genutzte Phänomen ist bisher nicht endgültig geklärt.

Aus analytischen Überlegungen heraus wäre die Messung des in höherer Konzentration vorliegenden α_1 -Antichymotrypsin-PSA, als Hauptkomponente des komplexierten PSA, gegenüber der Messung des in niedrigerer Konzentration vorliegenden freien PSA vorzuziehen. Der Anteil an α_1 -Antichymotrypsin-PSA ist bei Patienten mit einem Prostatakarzinom höher als bei Männern ohne Prostatakarzinom [9, 13]. Das komplexierte PSA korreliert direkt mit dem Gesamt-PSA und der Anteil des komplexierten PSA erhöht sich bei Patienten mit einem Prostatakarzinom. Die im Vergleich zum freien PSA höheren α_1 -Antichymotrypsin-PSA-Konzentrationen bieten die Möglichkeit einer besseren Detektion und methodischen Reproduzierbarkeit. Es würden die Probleme der unterschiedlichen analytischen Bedingungen für die Bestimmung des freien und Gesamt-PSA entfallen.

Technische Probleme und analytische Schwierigkeiten hatten lange Zeit eine sichere und zuverlässige Bestimmung des komplexierten PSA verhindert [13]. Beispielgebend war die systematische Überbestimmung des gebundenen PSA durch Kreuzreaktivität mit dem α_1 -Antichymotrypsin-PSA-Kathepsin-G-Komplex. Diese analytischen Probleme konnten durch den Einsatz von spezifischen Antikörpern mit geringer Kreuzreaktivität sowie durch den Zusatz spezieller Reagenzien beseitigt werden. Es liegen jetzt Untersuchungen vor, die mit zuverlässigen Testsystemen durchgeführt wurden (ACT-PSA von Firma Roche).

Praktisch-analytische Bedeutung des Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA

Die separate Bestimmung des freien PSA und des Gesamt-PSA ist seit mehreren Jahren in der klinischen Routine eingeführt und ist auch von der „Food and Drug Administration“ in den USA für die Diagnostik des Prostatakarzinoms zugelassen. Die alleinige Bestimmung des freien PSA hat keinen diagnostischen Nutzen. Die Bildung des Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA wird aber bei der Indikationsstellung zu Prostatabiopsien herangezogen [11, 12]. In verschiedenen, auch multizentrischen Untersuchungen wurde nachgewiesen, daß dieser Quotient die Spezifität vor allem im Gesamt-PSA-Bereich zwischen 4 und 10 ng/ml deutlich erhöht, ohne die Sensitivität zu verschlechtern. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom erkrankt zu sein, steigt mit sinkendem Quotienten aus freiem PSA und Gesamt-PSA. Der Quotient aus freiem und Gesamt-PSA hat sich als zusätzliches Entscheidungskriterium bei der Durchführung einer Biopsie bzw. Re-Biopsie der Prostata etabliert.

Bedeutung der α_1 -Antichymotrypsin-PSA-Bestimmung im Serum

In der Literatur wird der Nutzen der α_1 -Antichymotrypsin-PSA-Bestimmung kontrovers diskutiert [14–16]. Einige Autoren empfehlen die Messung des α_1 -Antichymotrypsin-

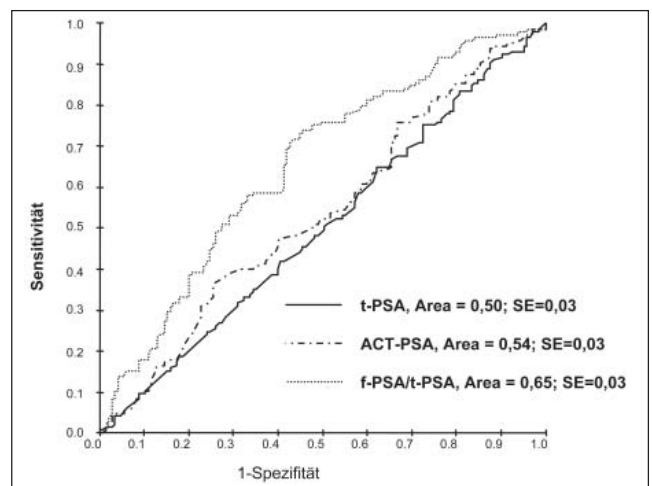


Abbildung 1: Darstellung der ROC-Kurven für Gesamt-PSA (t-PSA), α_1 -Antichymotrypsin-PSA (ACT-PSA) und für den Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA (f-PSA/t-PSA) für Männer mit einer Gesamt-PSA-Konzentration zwischen 4 und 10 ng/ml. Diese Analyse wurde bei 145 Paaren von Männern mit einem Prostatakarzinom und Männern mit einer benignen Prostatahyperplasie durchgeführt. Der Quotient freies PSA zu Gesamt-PSA (f-PSA/t-PSA) zeigt die beste Diskriminationsfähigkeit. ROC = Receiver-operating-characteristics; Area = Area under the curve.

PSA, andere sehen darin keinen diagnostischen Vorteil gegenüber den etablierten Kenngrößen freies und Gesamt-PSA [14, 15]. Ursache hierfür könnten die erwähnten analytischen Probleme, eine geringe Fallzahl bzw. ein ungenügendes „Matching“ der Probanden in den entsprechenden Studien oder einfach der fehlende diagnostische Nutzen dieser Bestimmung sein.

In eigenen Untersuchungen im Rahmen einer Multizenterstudie mit einem Prototypentest für α_1 -Antichymotrypsin-PSA von der Firma Roche konnte kein diagnostischer Vorteil bei der Identifizierung von Prostatakarzinom-Patienten gezeigt werden [17]. Das Testsystem basiert auf der direkten Bestimmung des α_1 -Antichymotrypsin-PSA mit einem monoklonalen Antikörper. Bei über 600 Patienten mit einem Gesamt-PSA zwischen 2–20 ng/ml erfolgte die Bestimmung von α_1 -Antichymotrypsin-PSA, freiem PSA, Gesamt-PSA und der entsprechenden Quotienten. Die beste Diskriminierung wurde mit dem Quotienten aus freiem PSA und Gesamt-PSA erzielt (Abb. 1). Ein Vorteil der alleinigen Bestimmung des α_1 -Antichymotrypsin-PSA gegenüber der Bestimmung des Gesamt-PSA bzw. des Quotienten aus freiem PSA und Gesamt-PSA wurde nicht belegt. Dies ergibt sich aus der Berechnung der Flächen unter den entsprechenden Receiver-operating-characteristics- (ROC-) Kurven der Parameter und dem Vergleich an bestimmten Entscheidungsgrenzen (z. B. 90 % Sensitivität). Aufgrund dieser Ergebnisse hat die Firma Roche entschieden, die Entwicklung dieses Testsystems nicht weiter zu verfolgen.

Andere kommerzielle Testsysteme zur direkten Bestimmung des α_1 -Antichymotrypsin-PSA stehen unserer Kenntnis nach zur Zeit nicht kommerziell zur Verfügung.

Das komplexierte PSA (cPSA) in der Früherkennung des Prostatakarzinoms

Kürzlich wurde eine Methode beschrieben, mit der das komplexierte PSA (cPSA) indirekt erfaßt wird [18, 19]. Die-

ser Test wird derzeit in die Praxis eingeführt und soll alle gebundenen PSA-Formen, mit Ausnahme des α_2 -Makroglobulin-PSA, nachweisen. Das Prinzip beruht auf einer indirekten Messung durch Ausschluß des freien PSA. Der monoklonale Antikörper (MM1) zur Bestimmung des Gesamt-PSA ist in Anwesenheit eines zweiten Antikörpers (ME2), der spezifisch gegen das Epitop E des freien PSA gerichtet ist, nicht mehr in der Lage, das freie PSA zu erfassen. Es wird das komplexierte PSA dann wie bei der Gesamt-PSA-Bestimmung unter identischen Reaktionsbedingungen erfaßt.

In ersten Veröffentlichungen wurde eine allgemeine Überlegenheit dieser neuen Kenngröße in der Prostatakarzinom-Diagnostik postuliert [18, 19]. Es wurde die Bestimmung des cPSA anstatt der Bestimmung des freien PSA und des Gesamt-PSA empfohlen. Diese Aussagen müssen jedoch kritisch eingeschätzt werden [20].

In einer ersten Studie von Brawer et al. an 36 Prostatakarzinom-Patienten und 117 Männern mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) wurde auf der Grundlage der ROC-Analyse ein Vorteil für das cPSA dargelegt [19]. Die Autoren schlußfolgerten, daß eine alleinige cPSA-Bestimmung eine verbesserte Diskriminierung zwischen Patienten mit einem Prostatakarzinom und BPH-Patienten ermöglicht. Die Auswahl bzw. Selektion der Patienten hat generell großen Einfluß auf die Einschätzung der diagnostischen Validität von neuen Kenngrößen. Die praktische Erfahrung und der theoretische Hintergrund lassen keinen klaren diagnostischen Vorteil des cPSA bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms – außer der möglicherweise besseren analytischen Bedingungen – erwarten [20, 21]. Die ausgeprägte Korrelation des cPSA zum Gesamt-PSA verhindert eine Reduzierung des Überlappungsbereiches zwischen Patienten mit und Männern ohne Prostatakarzinom.

Entsprechend dem konventionellen Grenzwert von 4 ng/ml Gesamt-PSA wurde ein Grenzwert von 3,75 ng/ml für cPSA empfohlen. Bei einem Anteil von ca. 80 % des komplexierten PSA bei Männern ohne Prostatakarzinom wird der Grenzwert für cPSA bei einem Gesamt-PSA größer als 4,7 ng/ml überschritten. Männer ohne Prostatakarzinom mit einem höheren Gesamt-PSA als 4,7 ng/ml würden dadurch einer Stanzbiopsie zugeführt. Ein Vorteil des cPSA beim Prostatakarzinom-Screening wäre nur für einen kleinen Gesamt-PSA-Bereich zwischen 4 und 5 (6) ng/ml zu erwarten [21].

In einer eigenen vergleichenden Studie konnten wir mit der alleinigen cPSA-Bestimmung keinen Vorteil gegenüber der Gesamt-PSA-Bestimmung erreichen [22]. Im Gesamt-PSA größer 4 ng/ml ist die Bestimmung des Gesamt-PSA bzw. des Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA in dieser Untersuchungen die Methode der Wahl. Nicht mit der alleinigen cPSA-Bestimmung, sondern nur mit dem Quotienten cPSA zu Gesamt-PSA wurden hingegen vergleichbare Ergebnisse wie mit dem Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA erreicht.

Von anderen Arbeitsgruppen wurden die Aussagen bezüglich einer besseren diagnostischen Validität des cPSA im Vergleich zum Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA kritisch beurteilt bzw. konnten nicht nachvollzogen werden [23, 24]. Die Arbeitsgruppe um Okihara und Brawer hat in einer kürzlich erschienenen Publikation die diagnostischen Vorteile von cPSA gegenüber den etablierten Markern vor allem im Gesamt-PSA-Bereich zwischen 4 und 10

ng/ml nicht mehr beschrieben [25]. Gegenwärtig laufen weitere Studien zur Einschätzung der diagnostischen Validität des cPSA.

Komplexiertes PSA (cPSA) bei Männern mit „normalem“ Gesamt-PSA

Etwa 20 % der Patienten mit einem Prostatakarzinom haben zum Zeitpunkt der Diagnose ein Gesamt-PSA kleiner 4 ng/ml. Diese Tumore haben in etwa 40 % einen Gleason-Score größer 6 und sind somit als aggressiv einzuschätzen [26]. Darüber hinaus entwickeln 13–20 % der Männer mit einem Gesamt-PSA kleiner 4 ng/ml innerhalb von 3 bis 5 Jahren ein klinisch nachweisbares Prostatakarzinom. Die rechtzeitige Erfassung des Prostatakarzinoms bei diesen Männern mit einem unauffälligen rektalen Tastbefund ist bisher ein ungelöstes diagnostisches Problem. Die alleinige Absenkung der Entscheidungsgrenze auf unter 4 ng/ml Gesamt-PSA würde zwangsläufig zu mehr Prostatastanzen bei gesunden Männern führen. Diese unbefriedigende Situation erklärt die erheblichen Anstrengungen und Forschungen, die diagnostische Aussagekraft des Parameters PSA (oder anderer Kenngrößen) im niedrigen Gesamt-PSA-Bereich zu verbessern. Es ist das Ziel, Patienten bereits sehr früh mit einem noch lokal begrenzten Karzinom zu identifizieren und gleichzeitig die Anzahl der Biopsien bei Gesunden nicht zu erhöhen.

Vor kurzem wurden erste Untersuchungen mit aussagekräftigen Probandenzahlen bezüglich der diagnostischen Validität der verschiedenen PSA-Formen einschließlich des neuen cPSA-Testsystems veröffentlicht [27, 28]. Auch hier wurde wieder primär die Überlegenheit des cPSA gegenüber dem Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA bei Männern mit einem Gesamt-PSA zwischen 2,5 (2) und 4 ng/ml postuliert.

In einer umfangreichen Multizenterstudie von Horniger et al. wurde die diagnostische Aussagekraft von cPSA im Vergleich zu freiem PSA und Gesamt-PSA bei 215 Männern mit einem Gesamt-PSA zwischen 2 und 4 ng/ml vergleichend eingeschätzt [28]. Basierend auf einer signifikanten Differenz der Flächen unter den ROC-Kurven wurde eine Überlegenheit des cPSA in diesem niedrigen Gesamt-PSA-Bereich geschlußfolgert. Darüber hinaus fanden die Autoren eine bessere Spezifität von cPSA im Vergleich zum Gesamt-PSA an verschiedenen Sensitivitätsgrenzen (80, 85, 90 %). Es wurden jedoch keine Signifikanzen oder Konfidenzintervalle angegeben. Bei der 95 % Sensitivität läuft die ROC-Kurve für cPSA offensichtlich sogar unterhalb der ROC-Kurve für Gesamt-PSA. Ansonsten ist aus dem Kurvenverlauf eher eine Überlappung der jeweiligen Spezifitäten und Sensitivitäten anzunehmen.

Prinzipiell ist die Einschätzung der Sensitivität bzw. Spezifität an solchen Entscheidungsgrenzen (z. B. 90 % Sensitivität) von großer praktischer Bedeutung und wichtiger als der alleinige Flächenvergleich unter den ROC-Kurven. In einer eigenen Multizenterstudie bei 510 Männern mit einem Gesamt-PSA kleiner als 4 ng/ml wurden in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Horniger et al. gleichfalls Unterschiede beim direkten Vergleich der Flächen unter den ROC-Kurven gefunden (Abb. 2). Wir konnten jedoch an ausgewählten Entscheidungsgrenzen (z. B. 80, 85, 90, 95 % Sensitivität) keinen statistisch signifikanten Vorteil des cPSA gegenüber der Bestimmung der etablierten Marker Gesamt-PSA bzw. des Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA nachweisen.

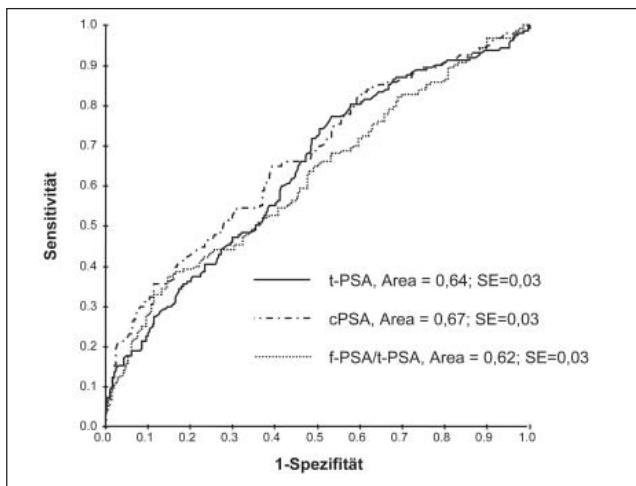


Abbildung 2: Darstellung der ROC-Kurven für Gesamt-PSA (t-PSA), komplexiertes PSA (cPSA) und für den Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA (f-PSA/t-PSA) bei Männern mit einer Gesamt-PSA-Konzentration zwischen 1 und 4 ng/ml. ROC = Receiver-operating-characteristics; Area = Area under the curve.

Zusammenfassung

Seit Beginn der Einführung des cPSA in die diagnostische Praxis wird von einigen Autoren die Überlegenheit der cPSA-Bestimmung postuliert. Im Gesamt-PSA-Bereich größer 4 ng/ml wurde dies in nachfolgenden Untersuchungen von verschiedenen Arbeitsgruppen und auch von den Erstautoren nicht bestätigt. Argumente, anstelle der alleinigen Bestimmung des Gesamt-PSA oder sogar des Quotienten aus freiem PSA zu Gesamt-PSA nur das cPSA zu bestimmen, sind derzeit nicht begründet. Die Quotienten cPSA zu Gesamt-PSA und α_1 -Antichymotrypsin-PSA zu Gesamt-PSA können als Alternative zum Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA angesehen werden. Dies erfordert jedoch auch immer die gleichzeitige Messung von zwei Analyten. Auf der Grundlage der kritischen Beurteilung der publizierten Daten von Männern mit einem „normalen“ Gesamt-PSA von weniger als 4 ng/ml kann eine Empfehlung zur alleinigen Bestimmung des cPSA an Stelle des Gesamt-PSA bisher nicht ausgesprochen werden. Dazu sind weiterführende Studien erforderlich.

Es sollte dabei auf die Auswertung der Daten mit Hilfe eines artifiziiellen neuronalen Netzwerkes orientiert werden [29]. Damit könnten die bereits mit dem Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA nachgewiesenen verbesserten Risikoabschätzungen eines Prostatakarzinoms hinsichtlich Sensitivität und Spezifität im Gesamt-PSA-Bereich kleiner 4 ng/ml ebenfalls für cPSA nutzbar gemacht werden.

Literatur:

1. Diamandis EP. Prostate-specific antigen: its usefulness in clinical medicine. *TEM* 1998; 9: 310.
2. Catalona WJ. Measurement of prostate-specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156.
3. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5.
4. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX et al. Cancer surveillance series: Interpreting trends in prostate cancer part I: evidence of the effect of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1017.
5. 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.
6. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 289.

7. Ukimura O, Durrani O, Babaian RJ. Role of PSA and its indices in determining the need for repeated prostate biopsies. *Urology* 1997; 50: 66.
8. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L. Unterschiedliche Bestimmungsverfahren erschweren die Interpretation des prostata-spezifischen Antigens. *Urologe A* 1995; 34:303.
9. Stenman UH, Leinonen J, Alifthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alifthan O. A complex between prostate-specific antigen and α_1 -antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 222.
10. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Maitikainen MT, Nilson O, Pettersson K, Lövgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with α_1 -antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618.
11. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, deKernion JB, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Subong EN, Parson RE, Gasior GH, Loveland KG, Southwick PC. 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* 1998; 279: 1542.
12. 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.
13. Wu JT, Liu GH. Advantages of replacing the total PSA assay with the assay for PSA- α_1 -antichymotrypsin complex for the screening and management of prostate cancer. *J Clin Lab Anal* 1998; 12: 32.
14. Jung K, Brux B, Lein M, Knäbich A, Sinha P, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Determination of alpha1-antichymotrypsin-PSA complex in serum does not improve the differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer compared with total PSA and percent free PSA. *Urology* 1999; 53: 1160.
15. Espana F, Royo M, Martinez M, Enguidanos MJ, Vera CD, Estelles A, Aznar J, Jimenez-Cruz F, Heeb MJ. Free and complexed prostate specific antigen in the differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: studies in serum and plasma samples. *J Urol* 1998; 160: 2081.
16. Björk T, Piironen T, Pettersson K, Lövgren T, Stenman UH, Oesterling JE, Abrahamsson PA, Lilja H. Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 882.
17. 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* 2001; 47: 77.
18. Allard WJ, Zhou Z, Yeung KK. Novel immunoassay for the measurement of complexed prostate-specific antigen in serum. *Clin Chem* 1998; 44: 1216.
19. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, Bankson ER, Morris DL, Yeung KK, Allard WJ. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998; 52: 372.
20. Stephan C, Jung K, Lein M, Schnorr D, Loening SA. Re: Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000; 164: 1671.
21. Jung K, Elgeti U, Lein M, Brux B, Sinha P, Rudolph B, Hauptmann S, Schnorr D, Loening SA. Ratio of free or complexed to total prostate specific antigen: which ratio improves differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? *Clin Chem* 2000; 46: 55.
22. Lein M, Jung K, Elgeti U, Petras T, Stephan C, Brux B, Sinha P, Winkelmann B, Schnorr D, Loening SA. Comparison of the clinical validity of free- prostate specific antigen, alpha-1-antichymotrypsin-prostate specific antigen and complexed-prostate specific antigen in prostate cancer diagnosis. *Eur Urol* 2001; 39: 57.
23. Filella X, Alcover J, Molina R et al. Measurement of complexed PSA in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Prostate* 2000; 42: 181.
24. Wang TJ, Linton HJ, Payne J, Rittenhouse HG, Chan DW, Partin AW, Wolfert RL, Kuus-Reichel R. Generation of PSA-ACT-specific monoclonal antibodies and their application in a sandwich immunoassay. *Hybridoma* 1999; 18: 535.
25. Okihara K, Cheli C, Partin AW, Fritsche HA 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.
26. 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.
27. Okihara K, Fritsche HA, Ayala A et al. Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer

- detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml. J Urol 2001; 165: 1930.
28. Horninger W, Cheli SD, 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 (Suppl 4A): 31.
29. Stephan C, Cammann H, Semjonow A, Diamandis EP, Wymenga LF, Lein M, Sinha P, Loening SA, Jung K. Multicenter evaluation of an artificial neural network to increase the prostate cancer detection rate and reduce unnecessary biopsies. Clin Chem 2002; 48: 1279.

M. Lein

Priv.-Doz. Dr. Michael Lein ist Oberarzt an der Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Charité, Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin.



ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pacherneegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
