

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Bestimmung von totalem und freiem  
PSA bei der Früh-Diagnostik des  
Prostatakarzinoms**

Reichl C, Bliem F, Böhm R

Dippelreiter A, Schramek P

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 1998; 5 (2) (Ausgabe*

*für Österreich), 7-12*

Homepage:

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

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



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

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

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

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# BESTIMMUNG VON TOTALEM UND FREIEM PSA BEI DER FRÜH-DIAGNOSTIK DES PROSTATAKARZINOMS

## ZUSAMMENFASSUNG

Für eine kurative Behandlung des Prostatakarzinoms ist die frühe Diagnosestellung eine wichtige Voraussetzung.

In einem Zeitraum von 6 Monaten analysierten wir retrospektiv, inwieweit die zusätzliche Bestimmung des Verhältnisses von freiem PSA zu totalem PSA (fPSA/tPSA-Ratio) eine bessere Differenzierung zwischen benigner Prostatahyperplasie (BPH) und Prostatakarzinom (PCA) ermöglicht. Zu diesem Zweck bestimmten wir die fPSA/tPSA-Ratio bei 52 Patienten mit histologisch verifiziertem, organbegrenztem Prostatakarzinom und bei 62 Patienten mit histologisch verifizierter BPH. Die mediane fPSA/tPSA-Ratio betrug 0,16 bei den Prostatakarzinompatienten und 0,22 bei den BPH-Patienten.

Im Vergleich dazu waren die medianen tPSA-Werte beim Prostatakarzinom kollektiv 13,84 und in der BPH-Gruppe 10,67. Damit konnte gezeigt werden, daß der Unterschied zwischen Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom deutlicher bei der fPSA/tPSA-Ratio ist, als bei der alleinigen PSA-Bestimmung.

Die Bestätigung dieses Trends untersuchten wir anhand eines weiteren Kollektives von 120 Patienten, bei dem regelmäßig das PSA, die fPSA/tPSA-Ratio und der rektale Palpationsbefund kontrolliert wurden.

## EINFÜHRUNG

Das prostataspezifische Antigen (PSA) gilt zur Zeit als verlässlichster Laborparameter sowohl in der Verlaufskontrolle [1], als auch in der Erstdiagnostik [2, 3] des Prostatakarzinoms.

Das PSA ist ein Glykoprotein, das als Monomer ein Molekulargewicht von 34.000 Dalton aufweist. PSA ist eine Serinprotease und gehört zur Familie der Kallikreine [4], es wird nicht nur in den Epithelzellen der Prostata produziert, sondern in geringen Mengen auch im periurethralen und perianalen Gewebe, im Mammaepithel, sowie im Endometrium des weiblichen Organismus sezerniert [5]. Die Menge des außerhalb der Prostata produzierten PSA ist aber irrelevant.

In der Prostata wird das PSA sowohl von normalen, von hyperplastischen, sowie auch von malignen Prostataepithelzellen sezerniert. Als Normalwert im Serum, der aber altersabhängig ist, wird für die meisten PSA-Testverfahren eine Konzentration unter 4 ng/ml angegeben (Cut-off). Da im Karzinomgewebe wesentlich mehr PSA gebildet wird als im anderen Prostatagewebe, nimmt mit steigender PSA-Konzentration die Wahrscheinlichkeit, daß eine Karzinomerkrankung der Prostata vorliegt, deutlich zu. Das PSA ist jedoch nicht tumorspezifisch, da auch gutartige Erkrankungen, wie benigne Prostatahyperplasie oder Prostatitis zu erhöhten Werten führen können. Nach Oesterling haben 25 % aller Männer mit BPH einen erhöhten PSA-Wert [1].

Catalona und Mitarbeiter konnten zeigen, daß bei Männern, mit einer PSA-Konzentration über 4 ng/ml die einer 4-Quadrantenbiopsie unterzogen wurden, in 68 % histologisch eine BPH vorlag [6]. Andererseits wiesen bis zu 48 % der Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom einen PSA-Wert unter 4 ng/ml auf [1]. Durch ein reines PSA-Screening wäre das Prostatakarzinom bei diesen Patienten nicht diagnostiziert worden.

Das prostataspezifische Antigen liegt im Serum in verschiedener molekularer Form vor. Im Seminalplasma sind 70 % des PSA frei und enzymatisch aktiv, 30 % inaktiv. Wenn PSA in den Blutkreislauf gelang, reagiert die enzymatisch aktive Form mit Proteaseinhibitoren, hauptsächlich mit Alpha-2 Makroglobulin (AMG) und Alpha-1 Antichymotrypsin (ACT) [7, 8]. Der größte Teil des im Serum nachgewiesenen PSA liegt als ACT-Komplex vor, nur ein kleiner Teil als freies, ungebundenes PSA [7]. Mit den derzeit zu Verfügung stehenden Testverfahren kann nur das totale PSA und das freie PSA, nicht aber der PSA-AMG-Komplex identifiziert werden. Die Untersuchungen zeigten, daß der freie PSA-Anteil bei Patienten mit Prostatakarzinom im Gegensatz zu Patienten mit BPH vermindert ist [7-9].

Lilja und Mitarbeitern konnten nachweisen, daß durch die Ratio-Bestimmung des fPSA zu tPSA oder die prozentuelle fPSA-Bestimmung die diagnostische Spezifität gesteigert werden kann [10]. Wir untersuchten, inwieweit die zusätzliche Bestimmung der fPSA/tPSA-Ratio

Abbildung 1: Verteilungsmuster von PSA und fPSA/tPSA-Ratio bei 52 Patienten mit histologisch gesichertem, lokal begrenztem Prostatakarzinom

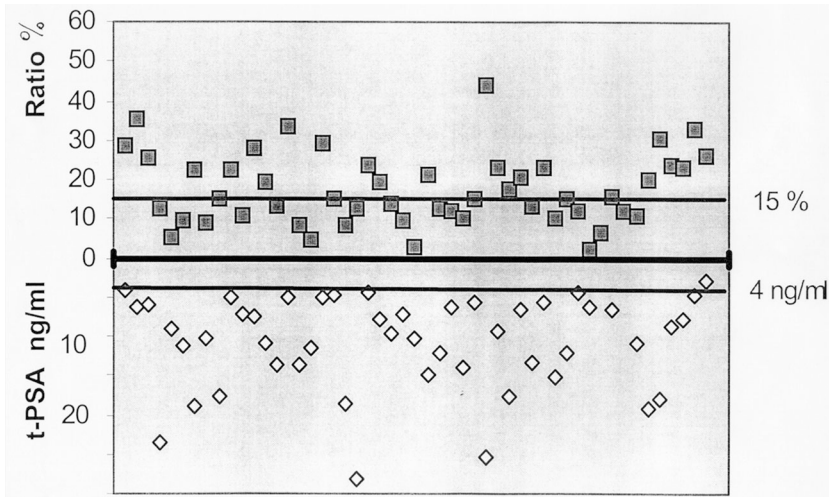
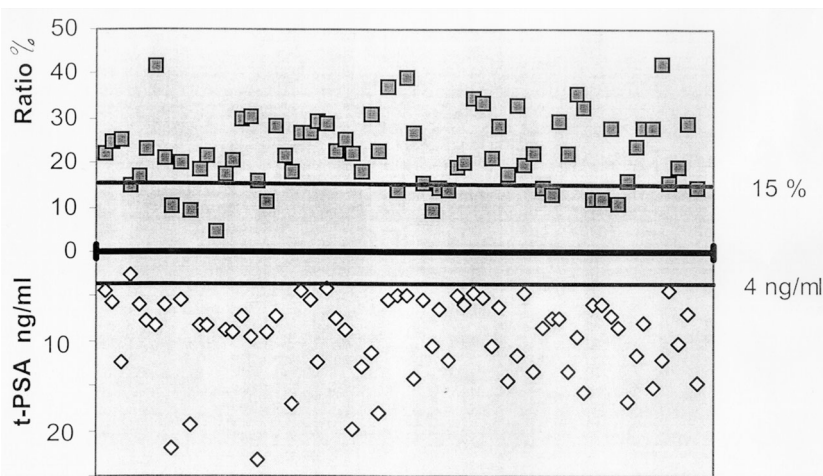


Abbildung 2: Verteilungsmuster von PSA und fPSA/tPSA-Ratio bei 62 Patienten mit histologisch gesicherter BPH



eine Verbesserung der Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und BPH ermöglichte.

## MATERIAL UND METHODE

Retrospektiv analysierten wir die PSA, bzw. fPSA/tPSA-Ratiowerte

im Serum von 114 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom und Prostatahyperplasie. Bei den 52 Patienten mit histologisch gesichertem, lokal begrenztem Prostatakarzinom war das Durchschnittsalter 69,4 Jahre (zwischen 54 und 86 Jahren), bei den 62 BPH-Patienten 70,3 Jahre (54 bis 88 Jahre). Die

histologische Absicherung erfolgte aufgrund einer ultraschallgezielten Sextantenbiopsie oder nach transurethraler Prostataresektion.

Zu diesen 2 histologisch gesicherten Gruppen hatten wir noch eine 3. Gruppe von 121 Patienten, wo aus verschiedenen Gründen keine histologische Untersuchung durchgeführt wurde (Zweit- oder Dritterkrankung, Aetas, Prostatabiopsie abgelehnt, usw.).

In der Gruppe der nicht histologisch gesicherten Patienten wurde alle 3 Monate das PSA, die Ratio, sowie die rektale Untersuchung und Sonographie durchgeführt.

**PSA-Bestimmung:** Zur Bestimmung des PSA bzw. fPSA wurde die Chemolumineszenz-Methode der Firma Chiron-Diagnostik verwendet. Beide ACS-Assays korrelieren sehr gut mit den entsprechenden Hybritech-Assays Tandem R PSA und Tandem R fPSA.

## ERGEBNISSE

Das Verteilungsmuster des PSA, sowie der fPSA/tPSA-Ratio für die Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, Prostatahyperplasie, sowie die Werte aus der histologisch nicht gesicherten Vergleichsgruppe mit ausschließlich klinischer Beobachtung sind den Abbildungen 1, 2 und 3 zu entnehmen.

In der Abbildung 1 fand man bei den Patienten mit lokoregionärem Prostatakarzinom einen

Medianwert für PSA von 13,89 ng/ml und für die Ratio von 0,16. Aus der Literatur wurde ein Cut-off-level für die Ratio für 15 % angenommen, d. h. Werte unter 15 % sprechen für ein Prostatakarzinom, Ratiowerte über 15 % sprechen für eine BPH.

In der Abbildung 2 wurde bei den BPH-Patienten ein von uns ermittelter PSA-Medianwert von 10,67 bei einem Ratio-Medianwert von 0,22 gefunden.

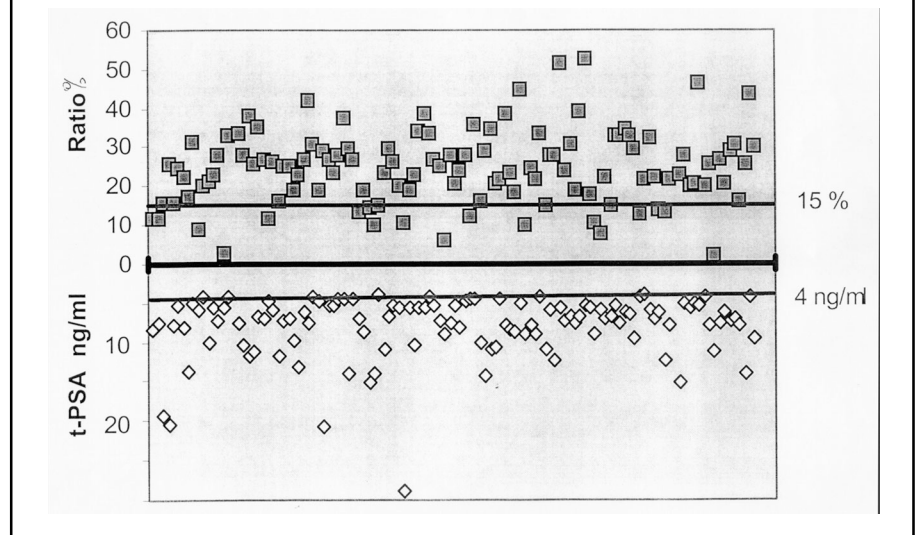
In der Abbildung 3 (bei dem nicht histologisch gesicherten Patientenkollektiv) haben wir einen Medianwert für PSA von 8,5 und für die Ratio von 0,24 ermittelt.

Es fand sich kein markanter Unterschied bei alleiniger PSA-Bestimmung zwischen den verschiedenen Gruppen. Im Gegensatz dazu konnte für die Ratio ein deutlicher Unterschied zwischen den 2 histologisch gesicherten Gruppen nachgewiesen werden. Damit zeigt die fPSA/tPSA-Ratio ein deutlich besseres Diskriminierungsvermögen als das PSA alleine.

## DISKUSSION

Zahlreiche Untersucher konnten nachweisen, daß PSA im Serum in verschiedener molekularer Form vorliegt [7–9, 11–13]. Stenman und Mitarbeiter [8] publizierten als erste, daß der Anteil verschiedener molekularer Formen des PSA sich entsprechend des Krankheitszustandes der Prostata verschiebt. Sie konnten nachweisen, daß die PSA-ACT-Konzentration bei lokal begrenzten Prostatakarzinompatienten höher ist, als bei BPH.

Abbildung 3: Verteilungsmuster von PSA und fPSA/tPSA-Ratio bei 120 Patienten nur unter klinischer Beobachtung (DRE, Sonographie, PSA, fPSA-Kontrolle)



Unabhängig davon konnte Lilja und Mitarbeiter [7] nachweisen, daß 85 % des zirkulierenden PSA als PSA-ACT-Komplex vorliegt und nur 15 % in freier, ungebundener Form vorkommt. Christensson und Mitarbeiter [9] bestimmten bei 121 Patienten mit Prostatakarzinom und 144 Patienten mit BPH das freie, das gebundene und das totale PSA. Die Ratio beim Prostatakarzinom war signifikant niedriger, als bei Patienten mit BPH. Die mediane fPSA/tPSA-Ratio betrug bei Prostatakarzinompatienten 0,18, bei BPH-Patienten 0,28. Durch die zusätzliche Anwendung der fPSA/tPSA-Ratio wurde die Spezifität des PSA gesteigert.

Catalona und Mitarbeiter [14] berichteten, daß es durch Bestimmung des prozentuellen Anteiles des fPSA möglich war, unnötige Biopsien bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten einzusparen. Sie untersuchten 96 Patienten mit BPH und 84 Patienten mit Prostatakarzinom. Mit der

ROC-Kurvenanalyse konnten sie nachweisen, daß bei Biopsiekriterien, suspektem rektalem Tastbefund und einer PSA-Ratio unter 0,18 einerseits 39 % der negativen Biopsien eingespart, aber andererseits immer noch 93 % der Prostatakarzinome entdeckt worden wären.

Die von uns erhobene mediane fPSA/tPSA-Ratio betrug bei den Prostatakarzinompatienten 0,16, bei BPH-Patienten 0,22. Die Analyse der Ergebnisse zeigt, daß bei 15 von 62 Patienten (= 24 %) mit benigner Prostat hyperplasie der histologische Befund nicht mit den pathologischen PSA-Werten (sowohl PSA, als auch Ratio im pathologischen Bereich), korreliert. In 24 % der Fälle wurde also aufgrund des PSA und des freien PSA-Wertes punktiert und kein Karzinom gefunden! Die Diskrepanz ist bei den Prostatakarzinomen (siehe Abb. 1) noch größer. Hier haben wir bei 51 pathologischen PSA-Werten 26 nichtpathologische

Werte bei der Ratio. Das heißt bei diesen 26 Patienten wäre aufgrund der PSA-Ratio eine negative Histologie anzunehmen. Diese Vermutung wurde aber in 50 % der Fälle nicht bestätigt! Anders ausgedrückt nur in 50 % der Fälle entsprach die Konstellation PSA plus fPSA/tPSA-Ratio (beide im pathologischen Bereich; d. h. PSA über 4 ng/ml und Ratio unter 15 %) der positiven Histologie. Ein PSA-Wert in diesem Patientenkollektiv war unter 4 ng/ml. Bezogen auf den Cut-off-Wert der Ratio heißt das, diesen hoch anzusetzen (z. B. 20 %), eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität, d. h. Erfassung fast aller Tumorpationen bei gleichzeitigem Anstieg von unnötigen Biopsien. Ein eher niedriger Cut-off (z. B. 15 %) bedeutet, eine hohe Spezifität, jedoch eine geringe Sensitivität. In unserem Patientenkollektiv konnten die Ergebnisse der Catalona-Studie nicht bestätigt werden.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Die vielfältige Bedeutung des prostataspezifischen Antigens bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Patienten mit Prostatakarzinom steht außer Frage. Durch die zusätzliche fPSA/tPSA-Ratio-Bestimmung wird die Unterscheidung zwischen benigner und maligner Prostataerkrankung verbessert. Allerdings glauben wir aufgrund der bisherigen Daten, daß die Quotientenbestimmung zwischen fPSA und tPSA keine Screeningmethode ist, bzw. weitere Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv notwendig



### Dr. Christina Reichl

Geboren 1960 in Bukarest. Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität in Wien. Promotion 1988. 1989–1990 Gastarztstätigkeit im Rahmen eines Werkvertrages mit dem Ludwig-Boltzmann-Institut in der Urologischen Abteilung der Allgemeinen Poliklinik in Wien.

1990–1995 im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Eisenstadt Absolvierung des Turnus für die Ausbildung zum praktischen Arzt und der für die Facharztausbildung erforderlichen Gegenfächer. 1995 Sekundärärztin an der Chirurgischen Abteilung im KH Eisenstadt. 1995–1996 Sekundärärztin an der Urologischen Abteilung im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Wien. 1996 Beginn der Urologischen Facharztausbildung an der Urologischen Abteilung im KH der Barmherzigen Brüder in Wien unter Prof. Dr. Paul Schramek.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Christine Reichl  
Urologische Abteilung, KH der Barmherzigen Brüder  
A-1020 Wien, Große Mohrengasse 9

sind, um die Erfahrungen zu verbessern. Die rektale, digitale Untersuchung durch einen erfahrenen Untersucher zusammen mit der Bestimmung des tPSA bei jedem Mann ab dem 50. Lj. im jährlichen Intervall stellen nach wie vor die zwei wichtigsten Untersuchungen zur Frühdiagnostik des Prostatakarzinoms dar.

#### Literatur

1. Oesterling JE. Prostate specific antigen: A critical assesment of the most useful tumour marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991; 145: 907–23.
2. 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* 1991; 324: 1156–61.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organconfined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. *JAMA* 1993; 270: 948–54.
4. McCormack RT, Wang TJ, Rittenhouse HG et al. Molecular forms of prostate-

specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology* 1995; 45: 729–44.

5. Diamandis EP. New diagnostic applications and physiological function of prostate specific antigen. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55 (suppl. 221): 105–12.
6. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–90.
7. Lilja H, Christensson A, Dahlen U et al. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618–25.
8. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Ranniko S, Tuhkanen K, Alptan 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: 222–6.
9. Christensson A, Björk T, Nilsson O et al. Serum prostate-specific antigen

complexed to alpha-1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 100–5.

10. Lilja H, Björk T, Abrahamsson PA et al. Improved separation between normals, benign prostatic hyperplasia (BPH) and carcinoma of the prostate (PCa) by measuring free (F) and total (T) concentration of prostatic specific antigen (PSA). *J Urol* 1994; 151 (suppl): 400.

11. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of the prostate-specific antigen and its reaction with extracellular serine protease inhibitors. *Eur J Biochem* 1990; 194: 755–63.

12. Bjartell A, Björk T, Matikainen MT, Abrahamsson PA, Di Sant'Agnese A, Lilja H. Production of alpha-1-antichymotrypsin by PSA-containing cells of human prostate-epithelium. *Urology* 1993; 42: 502–10.

13. Björk T, Abrahamsson PA, Hulkko S, Di Sant'Agnese A, Lilja H. Alpha-1-antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994; 43: 427–37.

14. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL. Increased specificity of PSA screening through measurement of percent free PSA. *J Urol* 1995; 153 (suppl): 312.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)