

# JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

9. Jahrgang 2002  
Sonderheft 2/2002

A. SEMJONOW

*Schwierigkeiten bei der Interpretation des  
prostataspezifischen Antigens*  
*J Urol Urogynäkol 2002; 9 (Sonderheft 2): 52–54*

*20. Fortbildungstagung der  
Österreichischen Gesellschaft für Urologie*

*4. und 5. Oktober 2002, Linz*

*Extended Abstracts der Vorträge und Postersitzung*



Homepage:

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

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE IN KLINIK UND PRAXIS

# SCHWIERIGKEITEN BEI DER INTERPRETATION DES PROSTATASPEZIFISCHEN ANTIGENS

## ZUSAMMENFASSUNG

Durch die Verfügbarkeit verschiedener Bestimmungsverfahren für das prostataspezifische Antigen (PSA) treten für den Kliniker Probleme in der Interpretation eines PSA-Wertes in der Indikationsstellung zur Prostatabiopsie auf. Weltweit werden zur Zeit über 80 verschiedene Verfahren für die Gesamt-PSA-Messung kommerziell angeboten. Die meisten der auf dem Markt erschienenen Verfahren für die Bestimmung des Gesamt-PSA lehnen sich dem etablierten Referenzbereich (< 4 ng/ml) an, ohne daß dieser für alle diese Testverfahren verifiziert wurde. Einige Hersteller verzichten gänzlich auf die Angabe eines Referenzbereiches, andere ermittelten ihn anhand nur sehr kleiner Probandengruppen.

Nach radikaler Prostatektomie gilt eine meßbare PSA-Konzentration als Hinweis auf einen Residualtumor. Durch die Verfügbarkeit von PSA-Meßverfahren mit einer unteren Nachweisgrenze < 0,1 ng/ml sind auch hier Interpretationsprobleme entstanden, da PSA in sehr niedrigen Konzentrationen auch ohne verbliebene Reste eines Prostatakarzinoms nachweisbar sein kann.

## „PROSTATASPEZIFISCHES ANTIGEN“

In den sechziger Jahren wurden von den Amerikanern Ablin und Flocks Antigene in Gewebeextrakten gefunden, die sie als organspezifisch für die Prostata bezeichneten [1, 2]. 1966 und 1971 berichteten die Japaner Hara et al. vom „gamma-Seminoprotein“ [3, 4], 1973 die Amerikaner Li und Beling vom „E1“-Antigen [5] und 1978 der Amerikaner Sensabaugh vom „p30“-Protein [6]. Die nach elektrophoretischen Eigenschaften beschriebenen Substanzen ent-

stammten allesamt dem menschlichen Seminalplasma. Weitere Untersuchungen von Sensabaugh et al. ergaben, daß das „p30“ seinen Ursprung in der Prostata habe [6]. 1979 berichtete erstmals die Arbeitsgruppe um Wang von der Immunpräzipitation eines Antigens aus einem Pool von normalem, hypertrophem und malignem Prostatagewebe und sie konnte zeigen, daß dieses offenbar prostataspezifisch ist [7].

Die Frage, ob es sich bei den initialen Berichten über das „gamma-Seminoprotein“, „E1“, „p30“ und „PSA“ um dasselbe Protein handelte, war in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Seit 1992 kann mit der Feststellung, daß alle o.g. Proteine mit ihren übereinstimmenden Aminosäuresequenzen auf einem einzigen Genlocus kodiert werden [8], von ein und demselben Protein ausgegangen werden, das seit 1979 „PSA“ genannt wird [9].

## KOMPARTIMENTWECHSEL: PSA IM SERUM

1980 fanden Papsidero et al. [10], daß das PSA auch im Serum von Prostatakarzinompatienten, also nicht nur in Prostatagewebe und Seminalplasma, auftritt. Stenman et al. und Lilja et al. stellten 1991 fest [11, 12], daß das im Serum meßbare PSA hauptsächlich an  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin gebunden und nur zu einem kleinen Teil in seiner ursprünglichen Molekülgröße auftritt und dieses bei Prostatakarzinompatienten in einem signifikant höheren Maße als im Serum von Patienten mit benigner Prostatahyperplasie. Dabei konnte auch beobachtet werden, daß die gesamte Immunoreaktivität des PSA im Serum (= Gesamt-PSA), die von zwei kommerziellen Meßverfahren (Hybritech und DPC) ermittelt wurde, die Anteile des freien PSA (30-36

kDa) und des  $\alpha$ 1-Antichymotrypsin-PSA (100 kDa) umfaßten [12].

Seit Ende der achtziger Jahre wird das PSA nach zahlreichen Studien, die den Wert der PSA-Bestimmung im Serum für das frühe Erkennen des Prostatakarzinoms bestätigen, allgemein als Erkennungs- und Verlaufsparameter für das Prostatakarzinom eingesetzt und es befinden sich derzeit weltweit über 80 verschiedene Meßverfahren auf dem Markt.

## UNTERSCHIEDLICHE REFERENZBEREICHE VON PSA-MESSVERFAHREN

Da für eine Vielzahl der heute kommerziell erhältlichen PSA-Meßverfahren keine ausreichend validierten Referenzbereiche von den Herstellern der Meßverfahren angegeben werden [13], hat der Arbeitskreis für Labordiagnostik der Deutschen Gesellschaft für Urologie im Rahmen einer Vergleichsstudie für PSA-Testverfahren die Referenzbereiche von 23 Meßverfahren evaluiert. Im Münsterland wurde Beschäftigten von Großbetrieben und Seniorengruppen dieser Betriebe eine kostenlose Untersuchung der Prostata in ihrem Betrieb angeboten. Nach Aufklärung über den Zweck unserer Untersuchung, einschließlich der möglichen Folge einer Prostatabiopsie, nahmen 603 Männer teil. 48 Männer (8 %) erfüllten die Kriterien zur Durchführung einer Prostatabiopsie (PSA > 4,0 ng/ml Hybritech Tandem-E oder karzinomsuspekter rektaler Tastbefund). 7 Männer wurden von der Studie ausgeschlossen (2 Männer wegen klinisch bestehender Prostatitis, 2 Männer wegen Prostata-unabhängigen lebensbedrohlichen Erkrankungen, bei denen eine Prostatabiopsie mangels therapeutischer Konsequenzen nicht zu rechtfertigen war und 3 Männer, die bei unauffälligem

rektalem Tastbefund und PSA-Werten von 4,9, 5,4 und 5,9 ng/ml eine Prostatabiopsie ablehnten). Die verbliebenen 41 Männer unterzogen sich Prostatabiopsien und bei 7 Männern wurde ein Prostatakarzinom histologisch gesichert. In der Studie verblieben 589 klinisch Prostata-gesunde Männer im Alter zwischen 37 und 80 Jahren.

In aliquoten Serumproben dieser 589 Probanden ohne klinischen Hinweis auf ein Prostatakarzinom wurde mit 23 verschiedenen Meßverfahren die PSA-Konzentration bestimmt und die PSA-Konzentration ermittelt, die bei 95 % der Probanden unterschritten wurde. Im direkten Vergleich der 23 PSA-Testverfahren fanden sich erhebliche Konzentrationsunterschiede für die 95-Perzentile (2,6 bis 4,4 ng/ml) [15]. Es wird deutlich, daß die Anwendung des „historischen“ Grenzwertes von 4 ng/ml bei einigen Meßverfahren zu unnötigen Prostatabiopsien führt und bei anderen Meßverfahren Prostatakarzinome übersehen werden können [14, 16]. Neben einer unterschiedlichen Kalibrierung der PSA-Meßverfahren spielt die unterschiedliche Erkennung von freiem und komplexiertem PSA eine maßgebliche Rolle [17, 18], so daß einige Hersteller ihre Meßverfahren mittlerweile entsprechend modifiziert haben [19] und damit klinischen Anforderungen entsprachen [20].

## „ULTRASENSITIVE“ PSA-MESSVERFAHREN

Der nicht Halbwertszeit-gerechte Abfall des PSA [21] oder der persistierende Nachweis von PSA im Serum von Männern nach radikaler Prostatektomie spricht für den Fortbestand von Prostatagewebe, steigende PSA-Werte nach radikaler Prostatektomie gelten als sicherer Nachweis für einen Residualtumor.

Während die untere Nachweisgrenze der ersten PSA-Meßverfahren um 0,5 ng/ml lag, erreichen die heute kommerziell verfügbaren Verfahren meist 0,1 bis 0,2 ng/ml. Modifikationen dieser Verfahren, sog. „ultrasensitive“ Meßverfahren, ermöglichen den Nachweis noch weitaus geringerer PSA-Konzentrationen. Bei der Verwendung solcher Verfahren entstehen Interpretationsprobleme, da nur wenig verbliebenes benignes Prostatagewebe oder periurethrale Drüsen zu meßbaren PSA-Konzentrationen führen können, ohne daß ein Residualtumor vorliegen muß [22]. Auch bei Frauen kann mit diesen Verfahren PSA im Serum nachgewiesen werden. Darüber hinaus ist die Präzision von immunologischen Meßverfahren in der Nähe der unteren Nachweisgrenze am niedrigsten, so daß wiederholte Messungen in derselben Probe deutlich abweichende Meßergebnisse ergeben können. PSA-ähnliche Moleküle aus der Gruppe der Kallikreine können durch Kreuzreaktionen möglicherweise zu falschen Ergebnissen führen.

Andererseits erlauben „ultrasensitive“ Meßverfahren die Diagnose eines „PSA-Rezidives“ deutlich früher, als dies mit konventionellen Meßverfahren möglich ist. Die meisten Studien ergaben einen Zeitvorsprung von etwa einem Jahr gegenüber herkömmlichen Meßverfahren. In einigen Studien korreliert der Nachweis „ultrasensitiver“ PSA-Konzentrationen mit dem Vorliegen ungünstiger histopathologischer Parameter. Wie häufig ein „ultrasensitiver“ PSA-Nachweis sich in der weiteren Verlaufsbeobachtung nicht durch steigende Werte in konventionellen Meßverfahren bestätigt, bleibt meist unklar, da hierfür längere Beobachtungszeiten notwendig sind.

Unklar ist auch, ob die „ultrasensitive“ Erkennung von Residualtumor durch den früheren Einsatz adjuvanter Therapieverfahren (z. B. postoperativer Radiatio oder Androgenentzug) zu einer Verbesserung der Lebens-

qualität oder sogar einer Lebensverlängerung für den Betroffenen führen kann. Steigende PSA-Werte nach radikaler Prostatektomie bedeuten eine erhebliche psychische Belastung des Patienten und es kann derzeit nicht beantwortet werden, ob eine frühere Beunruhigung des Patienten durch den Einsatz „ultrasensitiver“ PSA-Meßverfahren mit dem potentiellen Nutzen der heute zur Verfügung stehenden adjuvanter Therapieverfahren gerechtfertigt werden kann.

### Literatur:

1. Ablin RJ. On the identification and characterization of prostate-specific antigen (Re: zu Allsbrook WC, Simms WW. Histochemistry of the prostate. Hum Pathol 1992; 23: 297–305). Hum Pathol 1993; 24: 811.
2. Ablin RJ. A retrospective and prospective overview of prostate-specific antigen. J Cancer Res Clin 1997; 123: 583–5.
3. Hara M, Inoue T, Koyanagi Y. Preparation and immunoelectrophoretic assessment of antisera to human seminal plasma. Jpn J Legal Med 1966; 20: 356.
4. Hara M, Kayanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of „Gamma-seminoprotein“, an antigenic component specific for human seminal plasma. Jpn J Legal Med 1971; 25: 322–4.
5. Li TS, Beling CG. Isolation and characterization of two specific antigens of human seminal plasma. Fertil Steril 1973; 24: 134–4.
6. Sensabaugh GF. Isolation and characterization of a semen-specific protein from human seminal plasma: A potential new marker for semen identification. J Forensic Sci 1978; 23: 106–15.
7. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a prostate specific antigen. Invest Urol 1979; 17: 159–63.
8. Riegman PHJ, Vlietstra RJ, Suurmeier L. Characterization of the human kallikrein locus. Genomics 1992; 14: 6.
9. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. Urol Clin North Amer 1997; 24: 253–9.

10. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res* 1980; 40: 2428–32.
11. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Loevgren T. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618–25.
12. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 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: 222–6.
13. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L. Unterschiedliche Bestimmungsverfahren erschweren die Interpretation des prostataspezifischen Antigens. *Urologe A* 1995; 34: 303–15.
14. Semjonow A. Importance of standardization of prostate-specific antigen immunoassays in the clinical environment. Consensus Committee #4. In: Murphy G, Griffiths K, Denis L, Khoury S, Chatelain C, Cockett AT. Proceedings of the 1st International Consultation on Prostate Cancer, Scientific Communication Int., Paris, 1997.
15. Fornara P, Semjonow A (Hrsg.). PSA – Der Weg zum Befund, Präanalytik und Analytik des prostataspezifischen Antigens. Zuckschwerdt Verlag, München, 2002.
16. Brawer MK, Benson MC, Bostwick DG, Djavan B, Lilja H, Semjonow A, Su S, Zhou Z. Prostate-specific antigen and other serum markers: current concepts from the World Health Organization-Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin Urol Oncol* 1999; 17: 206–21.
17. Semjonow A, Oberpenning F, Brandt B, Zechel C, Brandau W, Hertle L. Impact of free prostate-specific antigen on discordant measurement results of assays for total prostate-specific antigen. *Urology* 1996; 48: 10–5.
18. Semjonow A, De Angelis G, Oberpenning F, Schmid H-P, Brandt B, Hertle L. The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU International* 2000; 86: 590–7.
19. Semjonow A, Oberpenning F, Weining C, Schön M, Brandt B, De Angelis G, Heinecke A, Hamm M, Stieber P, Hertle L, Schmid HP. Do modifications of nonequimolar assays for total prostate-specific antigen improve detection of prostate cancer? *Clin Chem* 2001; 47: 1472–5.
20. Semjonow A, Albrecht W, Bialk P, Gerl A, Lamerz R, Schmid HP, van Poppel H. Tumour markers in prostate cancer: EGTM recommendations. European Group on Tumour Markers. *Anticancer Res* 1999; 19: 2799–801.
21. Semjonow A, Schmid H. The rise and fall of PSA: clinical implications of prostate specific antigen kinetics. *Urol Res* 2002; 30: 85–8.
22. Junker R, Brandt B, Semjonow A, Assmann G. Measurement of prostate-specific antigen: no advantage to ultra-sensitive assays? *J Nat Cancer Inst* 1996; 88: 1594–5.

**Korrespondenzadresse:**

Ltd. OA PD Dr. Axel Semjonow  
Klinik und Poliklinik für Urologie,  
Universitätsklinik Münster  
D-48129 Münster,  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
e-mail: semjono@uni-muenster.de