

„Ultrasensitive“ Meßverfahren für das prostataspezifische Antigen (PSA): Wie tief wollen wir messen?

„Ultrasensitive“ Prostate Specific Antigen (PSA) Assays:
How Low do we Want to Go?

A. Semjonow¹, Gabriela De Angelis²

Zusammenfassung: Nach radikaler Prostatektomie ist derzeit die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) die sensitivste Methode für die Erkennung von Restkarzinom, da PSA fast ausschließlich in der Prostata produziert wird. Mit Hilfe von „ultrasensitiven“ PSA-Meßverfahren kann verbliebenes Karzinomgewebe etwa ein Jahr früher als mit konventionellen Meßverfahren nachgewiesen werden. Da jedoch extraprostatatische PSA-Quellen oder aber verbliebenes benignes Prostatagewebe auch zu sehr niedrigen PSA-Konzentrationen im Serum führen können, müssen „ultrasensitive“ PSA-Konzentrationen mit großer Vorsicht interpretiert werden.

Schlüsselwörter: PSA; Prostatakarzinom.

Summary: Following radical prostatectomy, the determination of prostate specific antigen (PSA) is currently the most sensitive method to detect residual prostate cancer because PSA is almost organ-specific. With the introduction of „ultrasensitive“ assays for PSA, residual prostate cancer may be detected approximately one year earlier than with conventional assays. Since extraprostatic sources of PSA or remaining benign prostatic tissue may lead to very low, but detectable, PSA concentrations in men without residual prostate cancer, „ultrasensitive“ PSA test results should be interpreted very carefully.

Keywords: PSA; prostate cancer.

PSA in der Verlaufskontrolle nach radikaler Prostatektomie

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist einer der besten Tumormarker, die uns heute zur Verfügung stehen [1]. Da es fast ausschließlich in der Prostata gebildet

wird, sollte es wenige Wochen nach vollständiger Entfernung der Prostata durch eine radikale Prostatektomie im Serum nicht mehr nachweisbar sein. PSA ist im Serum in komplexierter und in freier Form nachweisbar, beide Formen zusammen bilden das Gesamt-PSA (t-PSA). In der Diagnostik erlaubt die separate Bestimmung der verschiedenen PSA-Formen eine bessere Differenzierung zwischen der benignen Prostatahyperplasie und dem Prostatakarzinom, in der Verlaufskontrolle nach Therapie ist jedoch nur die Bestimmung des t-PSA sinnvoll [2].

Die Halbwertszeit von t-PSA im Blut beträgt 1,5 Tage [3], so daß etwa drei bis vier Wochen nach radikaler Prostatektomie t-PSA-Werte um 0,1 µg/l im Blut erreicht werden [4]. Der Nachweis höherer t-PSA-Konzentrationen im Serum von Männern nach radikaler Prostatektomie spricht für den Fortbestand von Prostatagewebe, steigende t-PSA-Werte nach radikaler Prostatektomie gelten als sicherer Nachweis für Residualtumor. Ein Rezidiv eines Prostatakarzinomes ohne meßbare t-PSA-Konzentrationen wird nicht beobachtet [5], oder ist eine Rarität [6]. Daher spielt der Einsatz bildgebender Verfahren in Nachsorgeuntersuchungen nach radikaler Prostatektomie bei nicht meßbar niedrigen t-PSA-Konzentrationen keine klinisch bedeutsame Rolle.

Definition

„ultrasensitiver“ t-PSA-Meßverfahren

Eine allgemein akzeptierte Definition „ultrasensitiver“ t-PSA-Meßverfahren existiert nicht. Während früher Meßverfahren mit einer unteren Nachweisgrenze von 0,2 µg/l als „hypersensitiv“ bezeichnet wurden [7], werden die Begriffe „ultra“, „super“ oder „hyper“-sensitiv heute meist auf Meßverfahren angewandt, deren untere Nachweisgrenze unter 0,1 µg/l liegt. Viele kommerziell verfügbare Verfahren erreichen diese Konzentration [8] oder unterschreiten sie sogar [9, 10].

¹Klinik und Poliklinik für Urologie, ²Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Münster.

Korrespondenz: PD Dr. Axel Semjonow, Leitender Oberarzt der Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Münster, Westfälische Wilhelms-Universität, Albert-Schweitzer-Straße 33, 48129 Münster, Deutschland.

E-mail: semjono@uni-muenster.de

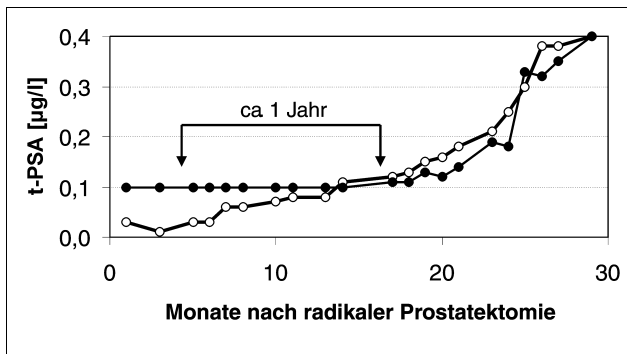


Abbildung 1 „Ultrasensitive“ Meßverfahren für t-PSA (○, untere Nachweisgrenze < 0,1 µg/l) erlauben die Erkennung von Residualkarzinom nach radikaler Prostatektomie etwa ein Jahr vor konventionellen Meßverfahren (●, untere Nachweisgrenze ≥ 0,1 µg/l).

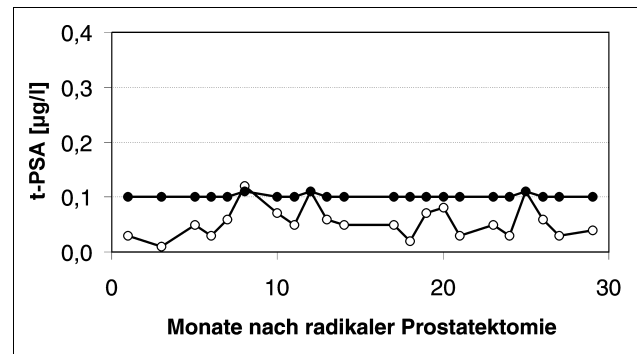


Abbildung 2 In etwa einem Drittel der Patienten finden „ultrasensitive“ PSA-Meßverfahren (○) nach radikaler Prostatektomie meßbare PSA-Konzentrationen, die sich im weiteren Verlauf nicht durch einen PSA-Anstieg in konventionellen Meßverfahren (●) als Hinweis auf Residualkarzinom bestätigen.

Ermittlung der unteren Nachweisgrenze

Es besteht kein allgemein anerkanntes Verfahren zur Ermittlung der biologisch relevanten unteren Nachweisgrenze für t-PSA-Meßverfahren in der Verlaufskontrolle nach radikaler Prostatektomie [11]. In Ermangelung einer allgemein akzeptierten Methode, wird von den Herstellern der meisten t-PSA-Meßverfahren die „analytische“ untere Nachweisgrenze, ermittelt durch den Mittelwert aus Mehrfachmessungen des 0-Kalibrators zuzüglich zwei oder drei Standardabweichungen angegeben. Da dieses Vorgehen Störeffekte durch Serumbestandteile ausschließt, ist die „analytische“ untere Nachweisgrenze meist niedriger, als die „funktionelle“ untere Nachweisgrenze. Für Patienten nach radikaler Prostatektomie erscheint jedoch die Bestimmung der „funktionellen“ unteren Nachweisgrenze, ermittelt durch Verdünnung von Seren mit geringer PSA-Konzentration und Bestimmung der Konzentration, bei der der Variationskoeffizient 20 % überschreitet, oder die Verdünnungslinearität aufgehoben ist, klinisch bedeutsamer zu sein [12].

Störeinflüsse in „ultrasensitiven“ Meßverfahren durch t-PSA extraprostatatischen Ursprungs

Während die untere Nachweisgrenze der ersten t-PSA-Messverfahren um 0,5 µg/l lag [13], erreichen die heute kommerziell verfügbaren Verfahren meist Konzentrationen von 0,1 µg/l oder darunter [9, 14]. Modifikationen dieser Verfahren, so genannte „ultrasensitive“ Messverfahren, ermöglichen den Nachweis noch weit aus niedrigerer t-PSA-Konzentrationen und es besteht die Gefahr, dass auch geringste t-PSA-Konzentrationen nachgewiesen werden, die aus extraprostatatischem Gewebe stammen können [15–27].

Der Nachweis solch niedriger t-PSA-Konzentrationen im Serum von Männern nach radikaler Prostatektomie führt zu Interpretationsproblemen, da nur wenig verbliebenes benignes Prostatagewebe oder periurethrale Drüsen zu messbaren t-PSA-Konzentrationen führen können, ohne dass ein Residualtumor vorliegen muss [28].

Auch bei Frauen kann mit diesen Verfahren t-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. Ebenso können PSA-ähnliche Moleküle aus der Gruppe der Kallikreine durch Kreuzreaktionen möglicherweise zu falsch hohen Ergebnissen führen [12, 29].

Frühere Erkennung von Residualkarzinom durch „ultrasensitive“ Messverfahren

„Ultrasensitive“ Messverfahren erlauben die Diagnose eines „PSA-Rezidives“ deutlich früher, als dies mit konventionellen Messverfahren möglich ist. Die meisten Studien ergeben einen Zeitvorsprung von etwa einem Jahr gegenüber herkömmlichen Messverfahren [30–33] (siehe Abb. 1). In einigen Studien korreliert der Nachweis „ultrasensitiver“ t-PSA-Konzentrationen nach radikaler Prostatektomie mit dem Vorliegen ungünstiger histopathologischer Parameter.

PSA-Schwankungen im sehr niedrigen Konzentrationsbereich

Wie häufig sich ein „ultrasensitiver“ t-PSA-Nachweis in der weiteren Verlaufsbeobachtung jedoch nicht durch steigende Werte in konventionellen Messverfahren bestätigt, bleibt in den meisten Untersuchungen unklar.

Studien, die den Anteil solcher falsch-positiven t-PSA Anstiege in „ultrasensitiven“ Meßverfahren beschreiben, lassen jedoch vermuten, dass dies bei Verfahren mit einer unteren Nachweisgrenze unter 0,1 µg/l relativ häufig vorkommt (s. Abb. 2). So fanden Takayama et al. [34] bei einer unteren Nachweisgrenze von 0,06 µg/l bei 20 % der Patienten meßbare t-PSA-Konzentrationen, die sich im weiteren Verlauf in der Kontrolle durch konventionelle t-PSA-Meßverfahren nicht bestätigten. Witherspoon [35] beschreibt bei einer unteren Nachweisgrenze von 0,01 µg/l 33 % nicht bestätigte Anstiege, Ellis et al. [36] berichten bei einer unteren Nachweisgrenze von 0,03 µg/l von 38 % nicht bestätigter Anstiege. In der bislang größten Untersuchung an 422 Patienten nach radikaler Prostatektomie fanden Haese et al. [33] für eine untere Nachweisgrenze von 0,025 µg/l bei 26 % der Patienten nachweisbare t-PSA-Konzentrationen, die sich im Zeitrahmen der Untersuchung nicht mit konventionellen Meßverfahren bestätigen ließen.

Klinische Konsequenzen sehr niedriger t-PSA-Konzentrationen nach radikaler Prostatektomie?

Es ist unklar, ob die „ultrasensitive“ Erkennung von Residualtumor durch den früheren Einsatz adjuvanter Therapieverfahren (zum Beispiel postoperativer Radio- oder Androgenentzug) zu einer Verbesserung der Lebensqualität oder sogar einer Lebensverlängerung für den Betroffenen führen kann, da hierzu keine Studienergebnisse vorliegen. Sicher ist jedoch, dass steigende t-PSA-Werte nach radikaler Prostatektomie eine erhebliche psychische Belastung des Patienten bedeuten.

Schlussfolgerung

Es kann derzeit nicht beantwortet werden, ob eine frühere Beunruhigung des Patienten durch den Einsatz „ultrasensitiver“ PSA-Messverfahren mit dem potenziellen Nutzen der zur Verfügung stehenden adjuvanter Therapieverfahren gerechtfertigt werden kann. Vor der Übermittlung von „ultrasensitiv“ = „überempfindlich“ gemessenen PSA-Konzentrationen an den Betroffenen sollte daher eine eingehende Aufklärung des Patienten stattfinden, oder aber auf Übermittlung niedrigster meßbarer PSA-Konzentrationen verzichtet werden.

Literatur

1. De Angelis G, Brandt B, Schmid HP, Semjonow A: Vom Antigen zum Tumormarker, Forschungsergebnisse zu PSA und ihre klinische Umsetzung. *Urologe [A]* 2000;39:309.
2. 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.
3. Semjonow A, Hamm M, Rathert P: Half-life of prostate-specific antigen after radical prostatectomy: The decisive predictor of curative treatment? *Eur Urol* 1992;21:200.
4. Semjonow A, Schmid H: The rise and fall of PSA: clinical implications of prostate specific antigen kinetics. *Urol Res* 2002;30:85.
5. Lightner DJ, Lange PH, Reddy PK, Moore L: Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1990;144:921.
6. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1011.
7. Arai Y, Onishi H, Oishi K, Takeuchi H, Yoshida O: Use of a new hypersensitive assay for the detection of prostate specific antigen in prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1993;23:110.
8. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Hertle L: Unterschiedliche Bestimmungsverfahren erschweren die Interpretation des prostataspezifischen Antigens. *Urologe A* 1995;34:303.
9. Ward AM, Catto JW, Hamdy FC: Prostate specific antigen: biology, biochemistry and available commercial assays. *Ann Clin Biochem* 2001;38:633.
10. Price CP, Allard J, Davies G, Dawney A, Duffy MJ, France M, Mandarino G, Ward AM, Patel B, Sibley P, Sturgeon C: 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* 2001;38:188.
11. Stamey TA: Lower limits of detection, biological detection limits, functional sensitivity, or residual cancer detection limit? Sensitivity reports on prostate-specific antigen assays mislead clinicians. *Clin Chem* 1996;42:849.
12. Fornara P, Semjonow A, Hrsg.: PSA: Der Weg zum Befund – Präanalytik und Analytik des prostataspezifischen Antigens. München: Zuckschwerdt Verlag, 2002.
13. Junker R, Brandt B, Semjonow A, Assmann G: Measurement of prostate-specific antigen: no advantage to ultrasensitive assays? *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1594.
14. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L: Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate* 1996;7:3.
15. Alanen KA, Kuopio T, Koskinen PJ, Nevalainen TJ: Immunohistochemical labelling for prostate specific antigen in non-prostatic tissues. *Pathol Res Practice* 1996;192:233.
16. Breul J, Pickl U, Hartung R: PSA in urine and saliva. *Z Urol Poster* 1993;3:40.
17. Breul J, Pickl U, Schaff J: Extraprostatic production of prostate specific antigen is under hormonal control. *J Urol* 1997;157:212.
18. Diamandis EP, Yu H: Prostate-specific antigen and lack of specificity for prostate cells. *Lancet* 1995;345:1186.
19. Elgamal AA, Ectors NL, Sunardhi-Widyaputra S, Van Poppel HP, Van Damme BJ, Baert LV: Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: a potential impact on prostate cancer overestimation. *J Urol* 1996;156:464.
20. Filella X, Molina R, Alcover J, Menendez V, Gimenez N, Jo J, Carretero P, Ballesta AM: Prostate-specific antigen detection by ultrasensitive assay in samples from women. *Prostate* 1996;29:311.
21. Golz R, Schubert GE: Prostatic specific antigen: immunoreactivity in urachal remnants. *J Urol* 1989;141:1480.
22. Graves HC: Nonprostatic sources of prostate-specific antigen: a steroid hormone-dependent phenomenon? *Clin Chem* 1995;41:7.
23. Hagendorff G, Schuff WP, Stibbe W, Mast WP, Scheit K: The determination of prostate-specific antigen (PSA) in human female sera by means of a sensitive ELISA. *J Lab Med* 1996;20:301.
24. Hautmann S, Huland E, Grupp C, Haese A, Huland H: Super-sensitive prostate-specific antigen (PSA) in serum of women with benign breast disease or breast cancer. *Anticancer Res* 2000;20:2151.

- 25.** Müller U, Hagendorff G, Stibbe W, Schuff-Werner P: Prostate specific antigen (PSA) in serum samples of female patients: possible pitfalls in evaluating the analytical sensitivity of ultrasensitive PSA-assays. *Anticancer Res* 1997;17:3067.
- 26.** Parish DC: Prostate-specific antigen in the breast. *Endocr Relat Cancer* 1998;5:223.
- 27.** Yu H, Diamandis EP: Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol* 1995;153:1004.
- 28.** Oesterling JE, Tekchandani AH, Martin SK, Bergstralh EJ, Reichstein E, Diamandis EP, Yemoto C, Stamey TA: The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration. *J Urol* 1996;155:1658.
- 29.** Rittenhouse HG, Finlay JA, Mikolajczyk SD, Partin AW: Human Kallikrein 2 (hK2) and prostate-specific antigen (PSA): two closely related, but distinct, kallikreins in the prostate. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998;35:275.
- 30.** Prestigiacomo AF, Stamey TA: A comparison of 4 ultrasensitive prostate specific antigen assays for early detection of residual cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1515.
- 31.** van Iersel MP, Thomas CM, Segers MF, Witjes WP, Debruyne FM, Oosterhof GO: The use of 'ultrasensitive' prostate-specific antigen assays in the detection of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1996;77:418.
- 32.** Pruthi RS, Haese A, Huland E, Stamey TA: Use of serum concentration techniques to enhance early detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology* 1997;49:404.
- 33.** Haese A, Huland E, Graefen M, Hammerer P, Noldus J, Huland H: Ultrasensitive detection of prostate specific antigen in the follow-up of 422 patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999;161:1206.
- 34.** Takayama TK, Vessella RL, Brawer MK, Noteboom J, Lange PH: The enhanced detection of persistent disease after prostatectomy with a new prostate specific antigen immunoassay. *J Urol* 1993;150:374.
- 35.** Witherspoon LR: Early detection of cancer relapse after prostatectomy using very sensitive prostate-specific antigen measurements. *Br J Urol* 1997;79:82.
- 36.** Ellis WJ, Vessella RL, Noteboom JL, Lange PH, Wolfert RL, Rittenhouse HG: Early detection of recurrent prostate cancer with an ultrasensitive chemiluminescent prostate-specific antigen assay. *Urology* 1997;50:573.