

## Prostate-Health-Index (phi): Neuer Parameter in der Diagnostik des Prostatakarzinoms



Das Prostatakarzinom ist mit 25,4 % aller diagnostizierten Krebserkrankungen und ca. 58.500 Neuerkrankungen pro Jahr (2004) die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt ca. 69 Jahre. In Deutschland sterben pro Jahr rund 12.000 Patienten an den Folgen eines Prostatakarzinoms.

### Risikofaktoren

Als wichtigste Risikofaktoren gelten zunehmendes Alter und eine positive Familienanamnese. Männer, deren Brüder oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, haben ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko, ebenfalls ein Prostatakarzinom zu entwickeln.

### Symptome

Die Symptome - am häufigsten in Form einer Blasenentleerungsstörung - treten meist erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf und sind unter Umständen den Symptomen einer benignen Hyperplasie ähnlich. Weitere Symptome sind zum Beispiel:

- Verzögerter Miktionsbeginn
- Nachtröpfeln, Restharnbildung
- Unterbrechung des Harnstrahls
- Häufiger Absatz geringer Urinmengen
- Nächtlicher Harndrang (Nykturie)
- Blut im Urin (Hämaturie)
- Schmerzen beim Wasserlassen
- Im fortgeschrittenen Stadium evtl. Knochenschmerzen und Frakturen infolge Metastasierung

### Stellenwert der Früherkennung

Eine kurative Behandlung ist nur im organbegrenzten Stadium der Erkrankung möglich. Den größten Anteil der Prostatakarzinome machen die Adenokarzinome aus, die mit einer guten Prognose verbunden sind. Durch eine Früherkennungsuntersuchung können auch solche Karzinome entdeckt werden, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose noch nicht im fortgeschrittenen Stadium befinden.

Wünscht ein Patient eine Untersuchung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms, so empfiehlt die Leitlinie die Bestimmung des **tPSA (totales Prostata-spezifisches Antigen)** sowie die Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung (DRU). Letztere sollte im Rahmen der Früherkennung gemäß Leitlinie erst bei Männern ab dem 40. Lebensjahr und mit einer vermutlichen Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren erfolgen.

Eine weitere Differenzierung einer PSA-Erhöhung (benigne, maligne) ist mittels Bestimmung des freien PSA (fPSA) und Errechnung des fPSA/tPSA-Quotienten möglich.

Beide Werte weisen eine höhere Spezifität bezüglich des Auftretens eines Prostatakarzinoms auf als tPSA allein.

Die mögliche weiterführende Diagnostik umfasst u.a. den transrektalen Ultraschall und die endorektale MRT-Untersuchung. Erhärtet sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, ist zur Diagnosesicherung eine Biopsie obligat. Diese ist jedoch mit Risiken, wie z.B. Blutung oder Infektion verbunden.

**Prostate-Health-Index (phi) mit besserer Spezifität als tPSA, fPSA und fPSA/tPSA-Quotient**

Auf der Suche einer nicht-invasiven Möglichkeit, bei Männern ab 50 Jahren mit grenzwertig bzw. leicht erhöhtem Gesamt-PSA (tPSA) und unverdächtig digital-rektaler Tastuntersuchung jene mit hoher Wahrscheinlichkeit eines negativen Biopsieergebnisses zu identifizieren, stellte sich die zusätzliche Bestimmung des Markers [-2]-proPSA als vorteilhaft heraus. Überdies zeigt dieser Marker in Studien eine unterstützende Aussagekraft hinsichtlich des Aggressivitätsgrades eines Prostatakarzinoms.

[-2]-proPSA ist eine Fraktion des freien PSA (s. Abb.1). Hierbei handelt es sich um eine Isoform des proPSA, welches seinerseits ein Vorläuferprotein des PSA ist und sich von diesem in der Anzahl der Aminosäuren unterscheidet. Der zugehörige automatisierte Bluttest wird als **p2PSA-Assay** bezeichnet und in Kombination mit fPSA und tPSA ausgewertet.

Zur einfacheren Interpretation der drei einzelnen Messwerte wurden sie im **Prostate-Health-Index**, kurz phi, wie folgt zusammengefasst:

$$\text{phi} = ([-2]\text{proPSA} / \text{fPSA}) * \sqrt{\text{tPSA}}$$

Der Index wurde für Gesamt-PSA-Werte im Bereich von 1,6-7,8 ng/ml nach WHO-Standardisierung (bzw. 2-10 ng/ml nach Hybritech-Standardisierung) vali-

diert. Außerhalb dieses Konzentrationsbereiches ist die Aussagekraft von phi nicht validiert und darf daher nur unter Vorbehalt zur Beurteilung herangezogen werden.

**Interpretation der Ergebnisse**

Die nachfolgende Tabelle zur Interpretation des Indexes zeigt die Wertebereiche von phi nach WHO- sowie Hybritech-Kalibrierung mit der jeweiligen Risikoeinstufung.

Prostatakrebsrisiko bei Patienten mit Gesamt-PSA-Konzentrationen im Bereich von 2-10 ng/ml unter Verwendung von phi		
WHO Kalibrierung 1,6-7,8 ng/mL	Hybritech Kalibrierung 2-10 ng/mL	Prostata-Karzinom-Risiko
0 - 22,9	0 - 20,9	Niedrig
23 - 44,9	21 - 39,9	Mittel
45 und höher	40 und höher	Hoch
Im LADR-Labor wird die WHO-Kalibrierung verwendet.		

Bei einer klinischen Sensitivität von 95% bezüglich des Nachweises eines Prostatakarzinoms lag die klinische Spezifität des phi in einer Multicenter-Studie bei 18,2% (im Vergleich zu 6,6% im Falle des fPSA/tPSA-Quotienten bei PSA-Bereichen von 2-10 ng/ml).

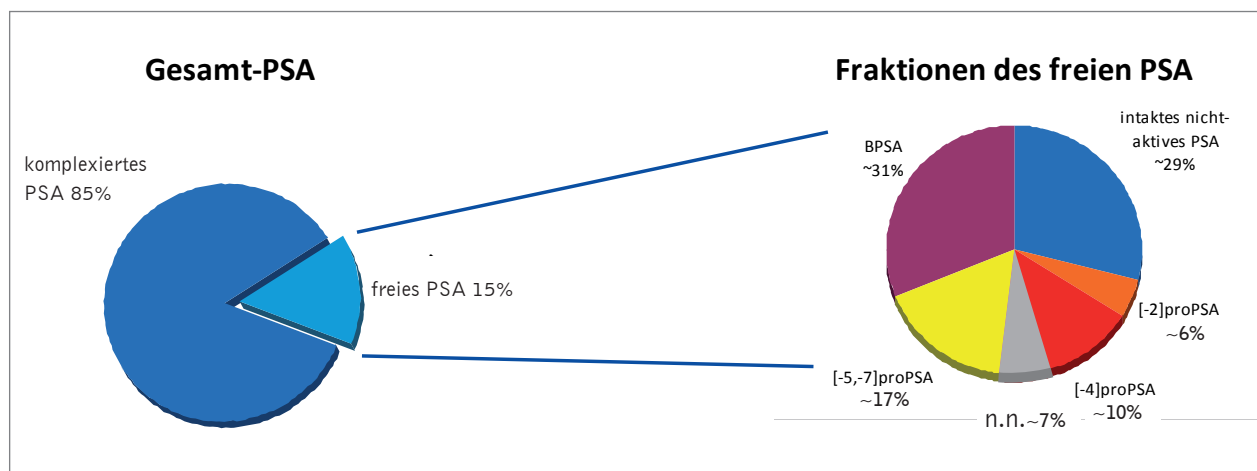
Zusammenfassend sei darauf hingewiesen, dass die Biopsie noch immer der Goldstandard zum definitiven Nachweis eines Prostatakarzinoms bleibt.

Aber: Je niedriger die Krebswahrscheinlichkeit bei einem Mann ist, um so eher kann überlegt werden,

zunächst auf eine Biopsie zu verzichten. Zur Entscheidungsfindung müssen weitere Faktoren wie der PSA-Verlauf über die Zeit, der digital-rektale Tastbefund, das transrektal-sonographisch bestimmte Prostata-volumen, die ethnische Zugehörigkeit sowie eventuell vorliegende Prostatakrebsfälle bei Blutsverwandten in die klinische Entscheidung einbezogen werden. Nach therapeutischer Intervention bei Prostatakarzinom ist die Bestimmung von phi nicht sinnvoll. Für die Aussagekraft von phi nach Prostatitiden oder vorangegangener Operation einer benignen Prostatahyperplasie liegen noch keine ausreichenden Daten vor.

#### Präanalytische Einflußgrößen:

- Falsche Lagerung, Transport
- Physiologisch: Alter, Prostatagröße, ethnische Herkunft, Ejakulation
- Vorangegangene Manipulation an der Prostata (z.B. DRU, rektaler Ultraschall, Biopsie, Koloskopie) → Wartezeit von 1-3 Wochen, da sonst artifizielle Erhöhung des fPSA möglich
- Medikamente (z.B. 5-Alpha-Reduktasehemmer)
- Andere Erkrankungen: Prostatitis, Prostatainfarkt, Leberfunktionsstörung, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Harnverhalt etc.



**Abbildung 1:** Zusammensetzung des Gesamt-PSA und die verschiedenen molekularen Unterformen des freien PSA, von denen das [-2]proPSA bislang die höchste Vorhersagekraft für ein Prostatakarzinom zu haben scheint und möglicherweise Hinweise auf den Aggressivitätsgrad geben kann.

#### Quellen:

1. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2009, Version 1.03 (März 2011)
2. Beckman Coulter, Inc. Access Immunoassay Systems Hybritech®p2PSA, Produktinformation
3. Jansen Flip H, van Schaik Ron H.N., Kurstjens J et al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoform p2PSA in Combination with Total PSA and Free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection, Eur Urol 2010, 57:921-927
4. Hammerer P, Lein M: Stellenwert der PSA-Bestimmung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms Dtsch Ärztebl 2004; 101: A 1892-1893 (Heft 26)
5. Semjonow A: Ein neuer Fortschritt in der Prostatakarzinomdiagnostik [-2]pro-PSA. Ärztefachzeitschrift „Der Urologe“ 2010, 2:6-7
6. www.prostatehealthindex.org/de
7. Semjonow A: Neue PSA-Form verspricht Fortschritt in der Prostatakarzinomdiagnostik: [-2]pro-PSA. BPS-Magazin 1/2011: 9-12

**Praktische Hinweise**

**Parameter Bestimmung von Gesamt-PSA, freiem PSA und [-2] proPSA mit Berechnung des Prostate-Health-Index (phi)**

① Indikation Krebsvorsorge / bei familiärer Disposition

■ **Material 1 mL Serum**

Die Proben sind idealerweise innerhalb von 3 Stunden nach der Blutentnahme zu zentrifugieren und gekühlt taggleich ins Labor zu transportieren. Bei voraussichtlich längerer Transportdauer sollten die Proben gefroren eingeschickt werden. In Zweifelsfällen kontaktieren Sie bitte Ihr Labor vor Ort zur Absprache der Logistik.

Abrechnung				
	EBM		GOÄ	
	Ziffer	€	Ziffer	€ (1,15-fach)
PSA	--	--	3908.H3	20,11
freies PSA	--	--	3908.H3	20,11
[-2]-proPSA	--	--	3908.H3	20,11

Zur Bestimmung des Prostate-Health-Index (phi) werden alle drei Parameter benötigt.

**Literatur**

Informationsmaterial und Literatur zu diesem Thema übersenden wir Ihnen gern.  
 Telefon (freecall) 0800 0850-111 • Fax 04152 848-490 • marketing@ladr.de



**Haben Sie Fragen zu diesem Thema? Ihr LADR-Labor berät Sie gern.**

	<b>LADR-Labor</b>	<b>Vorwahl</b>	<b>Telefon</b>	<b>Telefax</b>
■ Baden-Baden	Dr. Röck & Dr. Löbel	07221	2117-0	2117-77
■ Berlin	Dr. Caspari & Dr. Dr. Mathias	030	301187-0	301187-11
■ Braunschweig	Herr John	0531	31076-100	31076-111
■ Bremen	Prof. Klouche, Prof. Rothe, Dres. Kunz, Sandkamp	0421	4307-300	4307-199
■ Büdelsdorf	Dr. Wrigge	04331	70820-20	70820-22
■ Geesthacht	Dr. Kramer & Kollegen	04152	803-0	76731
■ Hannover	Dr. Dr. Wolff & Dr. Slood	0511	90136-11	90136-19
■ Köln	Dr. Boogen	0221	935556-0	935556-99
■ Kyritz	Dr. Haßfeld	033971	895-0	895-22
■ Leer	Dr. Schott	0491	454590	4726
■ Münster	Dr. Belkien	0251	48267-0	48267-77
■ Plön – Eutin	Dr. Krenz-Weinreich & Dr. Schulze	04522	504-0	504-82
■ Recklinghausen – Dortmund	Dres. Bachg, Haselhorst, Kunze, Neef, Prof. Gödde	02361	300-00	722-88
■ Rostock	Dr. Jung, Prof. Dr. Schaefer	0381	659-310	659-128
■ Wittstock	Prof. Dr. Mauff	03394	477-110	477-111

Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung e. V.  
 Lauenburger Straße 67 • 21502 Geesthacht • Telefon 04152 848-190 • Telefax 04152 848-490  
 E-Mail: marketing@ladr.de • Internet: www.ladr.de • freecall 0800 0850-111