

Erläuterungen zur Excel-Tabelle zum Ermitteln von PSA-Verdoppelungszeit, -Anstiegsgeschwindigkeit und -Dichte (<http://www.prostatakrebse.de/informationen/tabellen/PSA-Uebersicht.xls>)

Ralf-Rainer Damm, März 2012

Vorbemerkungen

Diese Erläuterungen beziehen sich auf das Benutzen der im Kopf dieser Seite verlinkten Excel-Tabelle. Die Tabelle ist primär für das Erfassen und Auswerten der im Rahmen einer regelmäßig vorgenommenen Prostatakrebs-Früherkennung gedacht, bei der jeweils der PSA-Wert ermittelt wird.

Eine zweite Anwendung kann das Erfassen und Auswerten der im Rahmen einer Active-Surveillance-Strategie vierteljährlich stattfindenden PSA-Messungen sein, bei der gemäß Leitlinie^[7] eine PSA-Verdoppelungszeit von drei Jahren oder weniger ein Kriterium für das Abbrechen dieser Strategie und der Übergang zu einer "definitiven Therapie" darstellt.

Auf die permanente Diskussion über die Sinnhaftigkeit der PSA-Messung und die Weigerung der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVn), die Kosten des PSA-Tests im Rahmen der Prostatakrebs-Früherkennung zu erstatten, soll hier nicht im Detail eingegangen werden.

Festzustellen ist aber, dass viel Kritik an der PSA-Bestimmung und einem PSA-Screening (d. h. vom Gesundheitswesen befürwortetes und bezahltes regelmäßiges Kontrollieren des PSA-Werts ab einem bestimmten Lebensalter) aus der Vorstellung bzw. Unterstellung abgeleitet wird, dass nach einem erhöhten PSA-Wert (wobei es keinen festgelegten Grenzwert, so wie früher 4 ng/ml, mehr gibt) der Patient sofort einer Prostatektomie unterzogen wird. Das ist – mit Verlaub – absoluter Blödsinn. Vor einer Therapie steht immer eine Diagnose, oder andersherum: ohne Diagnose – hier: Prostatakrebs – keine Behandlung. Und auch dort hat bereits ein Umdenken stattgefunden. Beim Feststellen eines insignifikanten, also gering aggressiven Krebses im Anfangsstadium kann eine zunächst abwartende Haltung eingenommen werden, in der die Erkrankung ohne irgendeine Intervention nur weiterbeobachtet wird, Stichwort: Active Surveillance – "beobachtendes Abwarten".

Aus dem zeitlichen Verlauf des mehr oder weniger regelmäßig ermittelten PSA-Wertes im Rahmen der Prostatakrebs-Früherkennung lassen sich aber mit mathematischen Methoden Schlüsse darauf ziehen, ob dieser Verlauf unverdächtig oder krebsverdächtig ist. Im letzteren Fall kann mit weiteren diagnostischen Verfahren – die allesamt von den GKVn nicht erstattet werden, wie C-TRUS/ANNA; HistoScanning und MRT –, versucht werden, den Verdacht zu erhärten, was dann zu einer Biopsie (Gewebeentnahme aus der Prostata) führen sollte, oder diesen Verdacht zu relativieren.

Diese PSA-Ableitungen werden im Folgenden erläutert, die zugehörige Excel-Tabelle¹ errechnet sie.

Empfehlenswert ist, die PSA-Ableitungen immer in ihrer Gesamtheit, und nicht einzeln, zu betrachten. Eine kurze PSA-Verdoppelungszeit bei gleichzeitig hoher PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und hoher PSA-Dichte ist ein stärkeres Indiz für das Vorliegen eines PSA-Karzinoms, als wenn nur einer dieser drei Werte verdächtig wäre.

Das Prostata-spezifische Antigen PSA und seine "Isoformen"

Das Gesamt-PSA im Blut (engl. "total PSA") tPSA setzt sich aus mehreren Komponenten ("Isoformen") zusammen. Der überwiegende Teil des PSA ist an ein Molekül namens "alpha1-Antichymotrypsin" (ACT) gebunden; dieser Teil wird als "gebundenes PSA" (engl. complexed PSA) cPSA bezeichnet. Der geringere Teil (ca. 10 bis 30 %) ist ungebunden und wird als "freies PSA" (fPSA) bezeichnet. Vor über 20 Jahren bereits wurde festgestellt, dass das Verhältnis von freiem PSA zum Gesamt-PSA bei Männern mit vorliegendem Prostatakarzinom erniedrigt ist [1]. Das Bestimmen beider Isoformen des PSA und Errechnen des

1 <http://www.prostatakrebse.de/informationen/tabellen/PSA-Uebersicht.xls>

prozentualen Verhältnisses $[(fPSA/tPSA) * 100]$ ("PSA-Quotient") verbessert bei tPSA-Werten **zwischen 4 und 10 ng/ml** die Spezifität² der PSA-Messung.

Das Gesamt-PSA setzt sich also im wesentlichen aus dem gebundenen und dem freien PSA zusammen,

$$tPSA = cPSA + fPSA$$

Manche Labors bestimmen von sich aus beide Isoformen und geben vielleicht auch bereits den PSA-Quotienten an. Sie können ihn aber auch der vorliegenden Tabelle entnehmen, wenn beides gemessen wurde. Information für Mitglieder Gesetzlicher Krankenversicherungen (GKVn): Das Bestimmen des PSA im Rahmen der Prostatakrebs-Früherkennung, und solange kein Prostatakrebs diagnostiziert wurde, wird von den GKVn nicht übernommen und ist somit eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL), die privat zu bezahlen ist. Beim Mitbestimmen der fPSA fällt die doppelte Gebühr von je etwa 25,- € (ohne Gewähr!) an.

Allerdings gibt es keine klare Festlegung, ab welchem Verhältnis fPSA zu tPSA Krebsverdacht besteht; es ist ein gleitender Übergang. Werte über 20 % gelten im Allgemeinen als unverdächtig, Werte von unter 15 % als krebserdächtig. Der PSA-Quotient kann darum nur *ein* Parameter für die Entscheidung für oder gegen eine Biopsie (Entnahme von Gewebeproben aus der Prostata) sein.

Ganz kürzlich (dies wurde im März 2012 geschrieben) kam eine neue PSA-Isoform ins Spiel mit der etwas sperrigen Bezeichnung [-2]pro-PSA. In [2] wird dazu ausgesagt:

"Zusammenfassend ist zu sagen, dass der präoperative [-2]proPSA-Wert ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor des postoperativen GS und der lokalen Ausbreitung des Prostatakarzinoms ist. Der Unterschied war bereits mehrere Jahre vor der Diagnose signifikant, was die Wichtigkeit der erhobenen Daten noch erhöht. Mit der Verwendung des [-2]proPSA könnte zudem die Wahrscheinlichkeit einer Übertherapie, vor allem bei Patienten, deren Prostatakarzinom im Rahmen eines Früherkennungsprogramms (Screenings) entdeckt wurde, gesenkt werden. Anhand der erhobenen Daten wäre die Einbeziehung des [-2]proPSA in die Therapieentscheidung empfehlenswert. Es sind jedoch weitere, v. a. prospektive, randomisierte Studien notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen".

Das Bestimmen des [-2]pro-PSA wird erst von ganz wenigen Labors angeboten. Eine aktuell gehaltene Liste dieser Labors finden Sie hier:

<http://www.beckmancoulter.de/Klinische+Diagnostik/Immunchemie/Assays/Hybritech+p2PSA.html>

Aus dem tPSA, dem fPSA und dem [-2]pro-PSA wird gemäß der nachstehenden Formel der sog. "Prostate Health Index" (Prostatagesundheitsindex) errechnet:

$$PHI = \frac{[-2]pro-PSA}{fPSA} * \sqrt{tPSA}$$

Die Tabelle nimmt Ihnen das Berechnen des PHI ab, wenn das tPSA, das fPSA und das [-2]pro-PSA bekannt sind.

2 Spezifität = (ein statistischer Begriff, der die Fähigkeit eines bestimmten Untersuchungsverfahrens angibt, tatsächlich gesunde Patienten als gesund zu identifizieren); Spezifität = (Anzahl richtig negativer)/(Anzahl richtig negativer + falsch positiver Ergebnisse)

Die PHI-Werte sind folgendermaßen zu interpretieren:

PHI	Krebswahrscheinlichkeit	Vertrauensbereich
0-21	gering, 8,4 %	1,9-16 %
21-40	moderat, 21 %	17,3-24,6 %
>40	hoch, 44 %	36,0-52,9 %

Wenn Sie also das Glück haben, in der Nähe eines dieser wenigen Labors zu wohnen (die Blutprobe muss gekühlt transportiert und vom Labor innerhalb von 24 Stunden verarbeitet werden), dann könnte dieser Test ein weiterer Parameter bei Ihrer Entscheidung für oder (noch) gegen eine Biopsie sein; er kostet etwa 90 ... 120 € und wird derzeit von den Krankenkassen nicht erstattet. Die deutsche Schulmedizin sagt im Jahr 2011 (!) in [7] über das fPSA und den PSA-Quotienten: "Weitere Marker (PCa3, fPSA/PSA-Ratio) wurden hinsichtlich ihrer Eignung als Marker für eine aktive Therapie noch nicht ausgewertet." Das PCa3 ist ein anderer Blutmarker zum Prostatakrebs, der hier nicht weiter behandelt wird. Der [-2]pro-PSA-Test, der erst ganz neu ist, kann natürlich noch nicht in die Leitlinie^[7] eingegangen sein.

Die PSA-Verdoppelungszeit (PSAVZ oder PSA-VZ)

Dies ist die Zeit, in der sich der PSA-Wert verdoppelt. Die PSA-Verdoppelungszeit errechnet sich nach der Formel

$$PSAVZ = \frac{t \cdot \log 2}{(\log(ePSA) - \log(aPSA))}$$

Dabei ist:

- log: der dekadische Logarithmus (Zehnerlogarithmus)
log2 ≈ 0,3
- t: die Zeit in Monaten zwischen den beiden PSA-Messungen,
- ePSA: der letzte gemessene PSA-Wert,
- aPSA: der erste gemessene PSA-Wert.

Maßeinheit der PSA-VZ: Monate, wenn t ebenfalls in Monaten angegeben wird

Je **kürzer** die PSA-VZ, desto dringender ist der Verdacht auf das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms. Dabei werden in der Literatur ([1]; dort weitere Literaturverweise) die folgenden Bereiche angegeben:

Zwölf Jahre und mehr:	Unverdächtig
Fünf bis zwölf Jahre:	krebsverdächtig, weitere Abklärung erforderlich, ggf. u. U. eine Active-Surveillance-Strategie möglich.
Drei bis fünf Jahre:	dringend krebverdächtig, weitere Abklärung dringend erforderlich, ggf. u. U. eine Active-Surveillance-Strategie möglich.
Unter drei Jahren:	Fast sicher behandlungsbedürftiger Krebs, von einer Active-Surveillance-Strategie ist abzuraten.

Das Bestimmen des PSA-Werts ist keine Präzisionsmessung, und der PSA-Wert kann infolge innerer (Infektionen aller Art, insbesondere einer Prostataentzündung) und

äußerer Einflüsse (Radfahren, Sex) schwanken, und mit ihm die auf der Grundlage zweier aufeinanderfolgender Messungen ermittelte PSA-VZ. Darum ermittelt die Excel-Tabelle zweierlei Werte: Die PSA-VZ_ab zwischen zwei aufeinanderfolgenden Messungen ("a" und "b") und die PSA-VZ_dyn (dynamisch) zwischen dem letzten gemessenen und einem Referenz-PSA-Wert, der in der Regel (und die Tabelle setzt es voraus) der erste ermittelte und in die Tabelle eingetragene PSA-Wert ist. Die PSA-VZ_dyn stellt damit den aktuellen Mittelwert der PSA-Verdoppelungszeit über alle eingetragenen PSA-Messungen dar, in dem Schwankungen ausgeglichen sind.

Die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (engl. PSA-velocity), PSAV oder PSA-V

Dieser aus jeweils drei zeitlich aufeinanderfolgenden PSA-Messungen zu ermittelnde Wert gibt an, um wieviel der PSA-Wert jährlich steigt.

Die Berechnungsformel für die PSAV lautet:

$$PSAV \left[\frac{ng}{ml * a} \right] = \frac{1}{2} * \left[\frac{PSA_2 - PSA_1}{t_1} + \frac{PSA_3 - PSA_2}{t_2} \right]$$

Dabei ist:

PSA1	der erste gemessene PSA-Wert,
PSA2	der zweite gemessene PSA-Wert,
PSA3	der dritte gemessene PSA-Wert,
t1	die Zeit zwischen dem ersten und dem zweiten gemessenen PSA-Wert in Jahren,
t2	die Zeit zwischen dem zweiten und dem dritten gemessenen PSA-Wert in Jahren

Maßeinheit der PSAV: ng/ml*Jahr

Ein nur mäßig steigender PSA-Wert ist unverdächtig, ein kontinuierlich rasch steigender Wert ist dagegen krebsverdächtig. Die Meinungen darüber, welche PSA-V als verdächtig anzusehen ist, gehen in der Literatur auseinander, genannt werden in der Literatur Werte zwischen 0,3 und 0,75 ng/ml*a [1, 2].

Der amerikanische Onkologe/Hämatologe und Prostatakrebs-Spezialist Dr. Stephen B. Strum schreibt in [3] u. a.:

Die PSAV liefert bereits viele Jahre vor einer Bestätigung durch eine ultraschallgeführte Biopsie Hinweise auf das Vorliegen von PK. Der wache ärztliche Detektiv berechnet die PSAV und verwendet diese Daten als EINES von vielen Werkzeugen für eine Profilerstellung, mit denen der Zustand des Patienten auf das Genaueste ermittelt werden kann – alles während des Verlaufs der Erkrankung.

Anmerkung: Der "wache ärztliche Detektiv", der die PSAV (oder die PSA-VZ oder sogar beide) berechnet, ist in Deutschland eine äußerst seltene Spezies. Der "wache Patient" macht dies besser selbst und verwendet dafür die vorliegende Excel-Tabelle.

Die PSA-Dichte, PSAD oder PSA-D

Die PSA-Dichte ist der Quotient aus PSA-Wert (in ng/ml) und Prostatavolumen (in ml) und hat daher die Maßeinheit [ng/ml²]. Das Angeben des Prostatavolumen ist ein Abfallprodukt einer Ultraschalluntersuchung der Prostata. Moderne US-Geräte können aus den Abmessungen der Prostata ihr Volumen berechnen, wobei dies natürlich keine

Präzisionsmessung ist.

Prostatae können größenmäßig sehr unterschiedlich sein, von Kastanien- bis Apfelsinengröße kommt alles vor. Gesundes Prostatagewebe produziert pro Volumeneinheit eine gewisse Menge von PSA. Da beim Altern des Mannes auch seine Prostata an Volumen zunimmt ("benigne Prostatahyperplasie" BPH = gutartige Prostatavergrößerung), steigt im Alter auch sein PSA-Wert, ohne dass dies eine bösartige Ursache haben muss. Die PSA-Dichte kann daher ein Maß dafür sein, ob ein vorliegender PSA-Wert volumengemäße gutartige oder, wenn er erhöht ist, eher bösartige Ursachen haben kann.

Eine PSAD von $>0,15 \text{ ng/ml}^2$ bei gleichzeitigem PSA-Anstieg von $>0,75 \text{ ng/ml} \cdot \text{a}$ bedeutete in einer Studie [5] eine 3,5-fache Wahrscheinlichkeit, PK vorzufinden, verglichen mit Werten von $<0,15 \text{ ng/ml}^2$ bzw. $<0,75 \text{ ng/ml} \cdot \text{a}$.

"Gutartiges" PSA

Ebenso wie prostatistisches Krebsgewebe produziert auch das gutartige Gewebe der Prostata das Prostata-spezifische Antigen (PSA) und gibt eine geringe Menge davon ins Blut ab. Dies soll hier als "gutartiges (benignes) PSA" (benPSA) benannt sein, das von sowohl inner- als auch außerprostatistischem (Metastasen) Krebsgewebe ins Blut abgegebene PSA als "bösartiges (malignes) PSA" (malPSA). Nach einer älteren amerikanischen Studie produziert gutartiges Prostatagewebe etwa $0,067 \text{ ng PSA pro Milliliter (ml) Prostatagewebe}$. Was darüber hinausgeht, ist gemäß dieser Studie krebsverdächtig, kann aber auch durch eine Prostata-Entzündung (Prostatitis) hervorgerufen sein. Auch der PSA-Quotient trifft hierüber keine sichere Aussage.

Auf das Ermitteln des vermuteten Anteils des bösartigen PSA zielen die letzten vier Zeilen der vorliegenden Excel-Tabelle ab, in denen anhand dieser Formel das gutartige und das bösartige PSA berechnet und daraus die modifizierte PSA-Verdopplungszeit, die immer kürzer sein wird als die aus dem Gesamt-PSA errechnete PSA-VZ.

Anmerkungen:

1. Die vorstehend genannte Faustformel wird in der offiziellen Leitlinie^[7] zur Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms nicht erwähnt.
2. Die aus der modifizierten PSA-VZ zu ziehenden diagnostischen und/oder therapeutischen Konsequenzen sind derzeit (März 2013) noch unklar.

Diagramme

"Ein Bild sagt mehr als tausend Worte", und ein Diagramm ist sicher anschaulicher als eine mit Zahlenwerten gefüllte Tabelle. Leider lässt Excel es nicht zu, zu einer nicht mit Werten gefüllten Tabelle im Voraus ein Koordinatensystem anzulegen, in dem die später in die Tabelle eingetragenen Werte dann nach und nach erscheinen und einen schönen Kurvenverlauf ergeben. Für den Benutzer meiner Tabelle gibt es darum mindestens drei Möglichkeiten, seine PSA-, PSA-VZ-, PSA-V- und PSAD-Werte in Diagramme zu übertragen:

1. Er besorgt sich im Papiergeschäft Millimeterpapier und zeichnet sich sein Koordinatensystem mit den gemessenen bzw. von der Tabelle errechneten Werten.
2. Er lernt, mit Excel Diagramme anzulegen. Dies ist deutlich arbeitsaufwendiger, aber im Endeffekt optisch befriedigender als die vorstehende Alternative. Ludwig Schmidt hat einen kleinen Lehrfilm erstellt, der als MP4-Datei [hier](#) heruntergeladen werden kann (25,5 MByte).

3. Er kennt jemanden, den er bitten kann, anhand der mit Werten versehenen Tabelle die gewünschten Diagramme für ihn zu erstellen.

Weiteres

Wenn Sie im Kopf der Tabelle Ihre Körpergröße und Ihr Gewicht eintragen, wird nebenbei Ihr Body Mass Index (BMI) errechnet. Anzustreben ist ein BMI von ≤ 28 . Der BMI berücksichtigt allerdings nicht die Verteilung von Fett- und Muskelgewebe im Körper – die Klitschkos z. B. dürften „viel zu hohe“ BMI-Werte haben!

Ferner wird aus diesen beiden Werten Ihre Körperoberfläche KO (in m^2) errechnet. Diese dient bei einer Chemotherapie als Grundlage für die Dosierung des Wirkstoffs.

Einschränkungen

Der Verfasser hat seine Informationen vor allem aus den im Literaturverzeichnis aufgeführten Artikeln überwiegend amerikanischer Ärzte bezogen. In der "amtlichen" deutschen Urologie finden die hier vorgestellten PSA-Ableitungen bisher kaum Beachtung oder gar Verwendung, außer der PSA-Verdoppelungszeit, die gemäß [7] bei der Verlaufskontrolle im Rahmen einer Active-Surveillance-Strategie kontrolliert werden soll (Abbruch der AS-Strategie, wenn die PSA-VZ unter drei Jahre sinkt). Die Studienlage ("Evidenz") für die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit und die PSA-Dichte wird in der urologischen Leitlinie als noch zu dünn angesehen, Zitat daraus: "Weitere in den Serien verwendete Kriterien (u. a. PSA-Velocity, PSA-Density) werden noch nicht als ausreichend prospektiv untersucht angesehen, um empfohlen zu werden".

Literatur:

- [1] Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Ranniko S, Tuhkanen K, Alfthan 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: 222–226.
- [2] Aggressivitätseinschätzung des Prostatakarzinoms: Ist [-2]proPSA ein guter Marker zur frühzeitigen Erkennung?
<http://haematologie-onkologie.universimed.com/artikel/aggressivitaetseinschaetzung-des-prostatakarzinoms-ist-2proPSA-ein-guter-marker-zur-fruehzeitigen-erkennung/>
- [3] Strum, Stephen B.: Was wir in den letzten zehn Jahren über den Prostatakrebs (PK) gelernt haben sollten
<http://www.prostatakrebs.de/informationen/pdf/strumzehnjahre.pdf>
- [4] Studie zur PSA-Velocity in der niedergelassenen Praxis
<http://www.prostatakrebs-bps.de/medizinisches/diagnostik/108-die-psa-anstiegsgeschwindigkeit-psa-velocity-psav?highlight=WyJwc2EtdmVsb2NpdHkiLCJwc2F2IiwicHhLXZlbg9jaXR5IHBzYXYiXQ=>
- [5] Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, et al: Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol* 156:428-31, 1996.
- [6] Jonathan McDermed, PharmD, Das intelligente Verwenden des PSA für das Management von Prostatakrebs

<http://www.prostatakrebse.de/informationen/pdf/PSA.pdf>

- [7] Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf

Alles vorstehend Geschriebene stellt keine medizinische Beratung, sondern die Meinung des Verfassers dar und kann eine Beratung durch einen Arzt nicht ersetzen.

© Kontakt-, Informations- und Selbsthilfestelle zum Prostatakrebs (KISP) 2012, 2013, 2014, 2015