

Entwicklung und Validierung eines neuartigen multivariaten Risk Scores als Entscheidungshilfe in der Diagnose von klinisch signifikantem Prostatakrebs

Bestätigung der diagnostischen Leistungsfähigkeit des ersten Schweizer Tests zur Biopsie-Entscheidung in der Prostatakrebs-Diagnostik

Mit einem in der Schweiz entwickelten Test ist eine vielversprechende Entscheidungshilfe entwickelt worden, die zur Verbesserung der Biopsie-Entscheidung bei Männern mit Verdacht auf Prostatakrebs führt. Dieser Test hat unter dem Namen «Proclarix» im letzten Jahr die CE-Zulassung erhalten, ist somit für die diagnostische Nutzung in Europa freigegeben und in der Schweiz erhältlich.

Prostatakrebs (PCa) ist die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung und zweithäufigste Todesursache beim Mann. Durchschnittlich werden in der Schweiz jedes Jahr mehr als 6000 Prostatakarzinome neu diagnostiziert und rund 1300 Männer versterben daran [1]. Die auf Prostataspezifischem Antigen (PSA) basierte Früherkennung und rechtzeitige Behandlung haben in den vergangenen Jahren beigetragen, die Mortalität zu senken [2].

Jedoch erfolgt die Indikationsstellung für PCa mittels Prostatabiopsie, wobei die Auswahl derjenigen Patienten, die zur Prostatabiopsie zugewiesen werden sollen, eine Herausforderung für den Arzt darstellt: Die hohe Falsch-positiv-Rate des PSA-Tests führt häufig zur Überdiagnose, zu negativen Biopsieergebnissen oder zum Nachweis von klinisch nicht relevantem Krebs, insbesondere im Bereich des PSA-Graubereichs von 2 bis 10 ng/ml und bei Männern mit grösserem Prostatavolumen [3, 4].

Diese Herausforderung wird von einem neuartigen diagnostischen Test namens Proclarix adressiert, der in der vorliegenden Studie evaluiert wurde [5]. Proclarix analysiert neben PSA zusätzlich die Glykoproteine Thrombospondin-1 und Cathepsin D. Diese neuen Blut-basierten Biomarker wurden unter Verwendung eines genetisch modifizierten Mausmodells in Kombination mit Proteomik-Analyse von Forschenden der ETH Zürich, in Zusammenarbeit mit dem Kantonsspital St. Gallen und dem Universitätsklinikum Zürich, entdeckt. In zusätzlichen klinischen Studien konnte die aus der Kollaboration nunmehr gegründete Proteomedix AG zeigen, dass diese Biomarker, in Kombination mit PSA und dem Alter des Patienten, die PCa-Diagnostik verbessern. Auf dieser Basis ist ein Decision-Support-System entstanden, das einen Risk Score berechnet, der zur Verbesserung der Biopsie-Entscheidung bei Männern mit Verdacht auf Prostatakrebs führt.

Methode

Der Test wurde mittels eines retrospektiven Studien-Designs unter Verwendung von Proben aus Bioban-

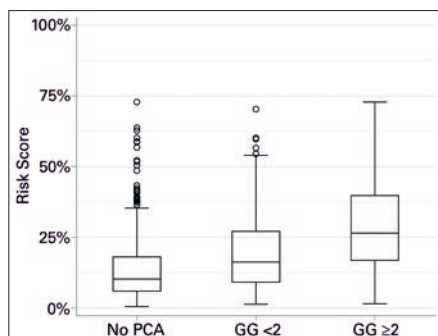


Abbildung 1. Korrelation des Proclarix-Risk-Scores mit der Aggressivität von PCa: Die Darstellung zeigt den mit der Aggressivität des Krebses ansteigenden Risiko Scores. Kruskal-Wallis (P-Wert <0,001) [5].

ken zweier Referenzzentren in Hamburg und Innsbruck entwickelt. Für die Modellentwicklung wurde ein multivariater Ansatz verwendet und anschliessend validiert, um signifikanten (ISUP Grade Group ≥ 2) von nicht-signifikantem oder keinem Krebs zu unterscheiden. Hierzu wurden die Ergebnisse von Proclarix mit Biopsiedaten von 955 Männern korreliert. Bei einer definierten Sensitivität von 90% wurden die Spezifität sowie der positive (PPV) und negative Vorhersagewert (NPV) von Proclarix mit dem bisherigen De-facto-Standard Prozent freies PSA (%fPSA) verglichen (Tabelle 1). Zusätzlich wurde die Anzahl vermeidbarer Prostatabiopsien, die repräsentativ für den klinischen Nutzen sind, erfasst.

Ergebnis

In der Zielpopulation zeigte Proclarix eine signifikant (P-Wert <0,001) erhöhte diagnostische Genauigkeit im Vergleich zu %fPSA. Bei einem Cut-off von 10%, was einer Sensitivität von 90% für klinisch signifikantes PCa entspricht, beträgt die Spezifität von Proclarix 43%, der NPV 95% und der PPV 25%. Dies steht im Vergleich zu einer Spezifität von lediglich 17%, einem geringeren NPV von 89% und einem PPV von nur 19% bei %fPSA und zeigt Proclarix' Potenzial, die Anzahl an Biopsien zur Identifizierung von klinisch signifikantem Krebs zu reduzieren. Ferner konnte Proclarix nicht nur klinisch signifikanten von nicht-signifikantem Krebs differenzieren, sondern das Testergebnis korrelierte auch mit dem Grad der Aggressivität des PCa (Abbildung 1).

Schlussfolgerungen

Proclarix kann als Entscheidungshilfe für die Biopsie für Männer mit Verdacht auf PCa verwendet werden. Der Einsatz von Proclarix hat das Potenzial, die Anzahl der unnötig durchgeführten Biopsien zu verringern und invasive Eingriffe mit möglicherweise auf-tretenden Angstzuständen, Beschwerden und Komplikationen zu vermeiden.

Proclarix ist, da es sich um einen Blut-basierten Test handelt, einfach in der Anwendung und kann bei ausgewählten lokalen, Schweizer Labordienstleistern durchgeführt werden. Somit sind sowohl die Ergebnisse rasch und zuverlässig verfügbar als auch der Support sichergestellt.



PD Dr. med. Daniel Engeler, Stv. Chefarzt, Klinik für Urologie, Kantonsspital St. Gallen: «Proclarix stellt eine Innovation im Bereich der Prostatakrebsdiagnostik dar, die dem Arzt und dem Patienten die gemeinsame Entscheidung bei der Frage 'Biopsie oder nicht?' erleichtert.»

Proclarix beweist aktuell weltweit in einer Vielzahl an weiteren klinischen Studien, unter anderem auch in Verbindung mit Magnetresonanztomographie, sowohl seine diagnostische Leistungsfähigkeit als auch den klinischen und praktischen Nutzen, so z.B. in der kürzlich abgeschlossenen PROPOSE-Studie mit zehn teilnehmenden Zentren in Dänemark, Deutschland und Österreich (clinicaltrials.gov, NCT03565289).

Weitere Informationen:
Proteomedix AG, Wagistrasse 21
8952 Schlieren, Schweiz
Telefon +41 44 733 4090
contact@proteomedix.com
www.proclarix.com

Literatur

- 1 Cancer data extracted from the Swiss national dataset managed by the Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER) 2020.
- 2 Hugosson J et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol. 2019;76:43–51. doi:10.1016/j.eururo. 2019.02.009.
- 3 Hoffman RM. Clinical practice. Screening for prostate cancer. The New England Journal of Medicine. 2011;365:2013–9. doi:10.1056/nejmcp1103642.
- 4 Al-Azab R et al. Prostate volume is strongest predictor of cancer diagnosis at transrectal ultrasound-guided prostate biopsy with prostate-specific antigen values between 2.0 and 9.0 ng/mL. Urology. 2007;69:103–7. doi:10.1016/j.urology.2006.09.041.
- 5 Klocker H et al. Development and validation of a novel multivariate risk score to guide biopsy decision for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. BJU J Compas. 2020;1:15–20. doi:10.1002/bco2.8.

Tabelle 1: Vergleich der diagnostischen Leistungsfähigkeit von Proclarix und %fPSA bei 90% Sensitivität für klinisch signifikantes PCa [5].

Performance characteristic	Proclarix		%fPSA	
	Training	Validation	Training	Validation
Sensitivity % (median)	90	89	90	90
Specificity % (median)	42	41	17	17
NPV % (median)	95	95	89	90
PPV % (median)	25	25	19	19