



Daniel Engeler<sup>1</sup>, Wolfgang Korte<sup>2</sup>, Ralph Schiess<sup>3</sup>

# Neuer diagnostischer Prozess des Prostatakarzinoms

**Bis heute wird das PSA-Screening kontrovers diskutiert. Erhöhte PSA-Werte sind und werden weiterhin ein Problem in der klinischen Versorgung älterer Patienten sein. Mit einem neu entwickelten Multiparameter-Test, der auf einer verfeinerten Auswahl der beiden Biomarker Thrombospondin 1 (THBS1) und Cathepsin D (CTSD) beruht sowie das PSA und das Alter des Patienten miteinbezieht, ist eine vielversprechende Entscheidungshilfe entwickelt worden, die zur Verbesserung der Prostatakarzinom-Diagnostik bei Männern mit erhöhten PSA-Werten führt.**

## PSA-Screening senkt die Prostatakrebs-bedingte Mortalität

Prostatakrebs ist in der Schweiz der am häufigsten vorkommende Krebs beim Mann. Durchschnittlich werden jedes Jahr 6100 neue Prostatakarzinome diagnostiziert und rund 1300 Männer sterben daran [1]. Dank der PSA-basierten Frühdiagnose kann die Mortalität gesenkt werden. In der weltweit grössten randomisierten Studie zum PSA-Screening, der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC), an der Männer im Alter von 55 bis 69 Jahren aus acht europäischen Ländern teilnehmen, konnte kürzlich nach einer Laufzeit von 16 Jahren eine karzinomspezifische Mortalitätsreduktion von 20%, bei Korrektur für Non-Compliance von 29% gezeigt werden [2]. In der Schweiz werden pro Jahr ungefähr 450000 PSA-Tests im Screening-Bereich durchgeführt.

## Fehlende Spezifität des alleinigen PSA-Screenings

Die benigne Prostatahyperplasie, die zu einer Vergrösserung der Prostata führt, ist neben Prostatakrebs die häufigste Erkrankung der Prostata [3] und ein Hauptgrund für die geringe Spezifität im PSA-Screening [4]. Es wurde gezeigt, dass die Verwendung von PSA bei Männern mit kleinerer Prostata im Hinblick auf das Prostatakarzinom mit niedrigeren falsch-positiven Raten verbunden ist als bei Männern mit grösserem Prostatavolumen [5]. Männer mit erhöhtem PSA, einem

vergrösserten Prostatavolumen und einem negativen digital-rektalen Befund sind eine wachsende und schwierig zu befundende Patientenpopulation, bei der eine Entscheidung zur Durchführung einer Biopsie mit einer grossen Unsicherheit verbunden ist. Diese Patientenpopulation besteht hauptsächlich aus älteren Patienten [3] und wächst mit zunehmendem Alter der Bevölkerung weiter. Die Europäischen Richtlinien empfehlen hier die Verwendung eines über das Internet verfügbaren Risikokalkulators, die Abklärung mittels MRT-basierter Bildgebung oder den Einsatz eines Biomarkertests.

## Reduktion der falsch-positiven Rate von PSA durch neue Biomarker

Um eine Reduktion der falsch-positiven Rate von PSA zu erzielen, wurden verschiedene Biomarker-basierte Tests entwickelt, die jedoch bis jetzt noch

nicht breit in der klinischen Praxis eingesetzt werden [6]. Abbildung 1 zeigt einen Überblick Biomarker-basierter Tests für verschiedene klinische Fragestellungen. In enger Zusammenarbeit mit dem Kantonsspital St.Gallen und dem Universitätsspital Zürich ist es Forschenden an der ETH Zürich gelungen, unter Verwendung eines genetisch modifizierten Mausmodells und einer Proteomik-Analyse neue Blut-basierte Biomarker zu finden, die mit der Entwicklung von Prostatakrebs korrelieren [7]. In zusätzlichen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine verfeinerte Auswahl von zwei Biomarkern, Thrombospondin 1 (THBS1) und Cathepsin D (CTSD), in Kombination mit PSA und dem Alter des Patienten die Prostatakrebsdiagnostik verbessern kann [8, 9]. Basierend auf diesen Forschungsergebnissen wurde ein Decision-Support-System (Proclarix, [www.proteomedix.com](http://www.proteomedix.com)) entwickelt.

Prostatakrebs Screening	Prostatakrebs Selektion	Selektion für klinisch signifikanten Prostatakrebs	Re-Biopsie nach negativer Biopsie
PSA	%free PSA		
	Prostate Health Index (phi)		
		Proclarix	
		4KScore	
		STHLM3	
		SelectMDx	
		ExoDx	
			PCA3

Abbildung 1. Biomarker-basierte Tests in der Prostatakrebsdiagnostik

1 PD Dr. med. Daniel Engeler, Klinik für Urologie, Kantonsspital St. Gallen

2 Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, Zentrum für Labormedizin, St. Gallen

3 Dr. Ralph Schiess, Proteomedix, Schlieren

## Nouvelle procédure de diagnostic du cancer de la prostate

L'hyperplasie bénigne de la prostate, se traduisant par une augmentation du volume de la prostate, est l'affection la plus fréquente de cet organe ensemble avec le cancer de la prostate, et constitue l'une des raisons principales de la faible spécificité du dépistage du taux de PSA.

En étroite collaboration avec l'Hôpital cantonal de Saint-Gall et l'Hôpital universitaire de Zurich, les chercheurs de l'ETH de Zurich ont pu découvrir de nouveaux biomarqueurs sanguins corrélés au développement du cancer de la prostate, à l'aide d'un modèle de souris génétiquement modifié et d'une analyse protéomique. D'autres études cliniques ont montré que la sélection plus précise de deux biomarqueurs, la thrombospondine 1 (THBS1) et la cathepsine D (CTSD), associés au taux de PSA et à l'âge du patient permettait d'améliorer le diagnostic du cancer de la prostate. Un nouveau test a été développé sur la base de ces avancées de la recherche. L'algorithme du test génère un score de risque.

Cet algorithme tient également compte des déviations systématiques générées par l'utilisation de tests de dépistage du PSA de différents fabricants. Le score de risque est un outil contribuant à décider si d'autres bilans doivent être envisagés chez les hommes dont le taux global de PSA est compris entre 2 et 10 µg/l et dont le résultat du toucher rectal est négatif, mais qui ont pourtant une prostate de volume augmenté (≥35 ml). Le test peut être réalisé sur le même échantillon de sérum que celui utilisé pour la détermination du taux de PSA. Il a été mis en œuvre avec succès pour la première fois de manière usuelle dans un laboratoire suisse.

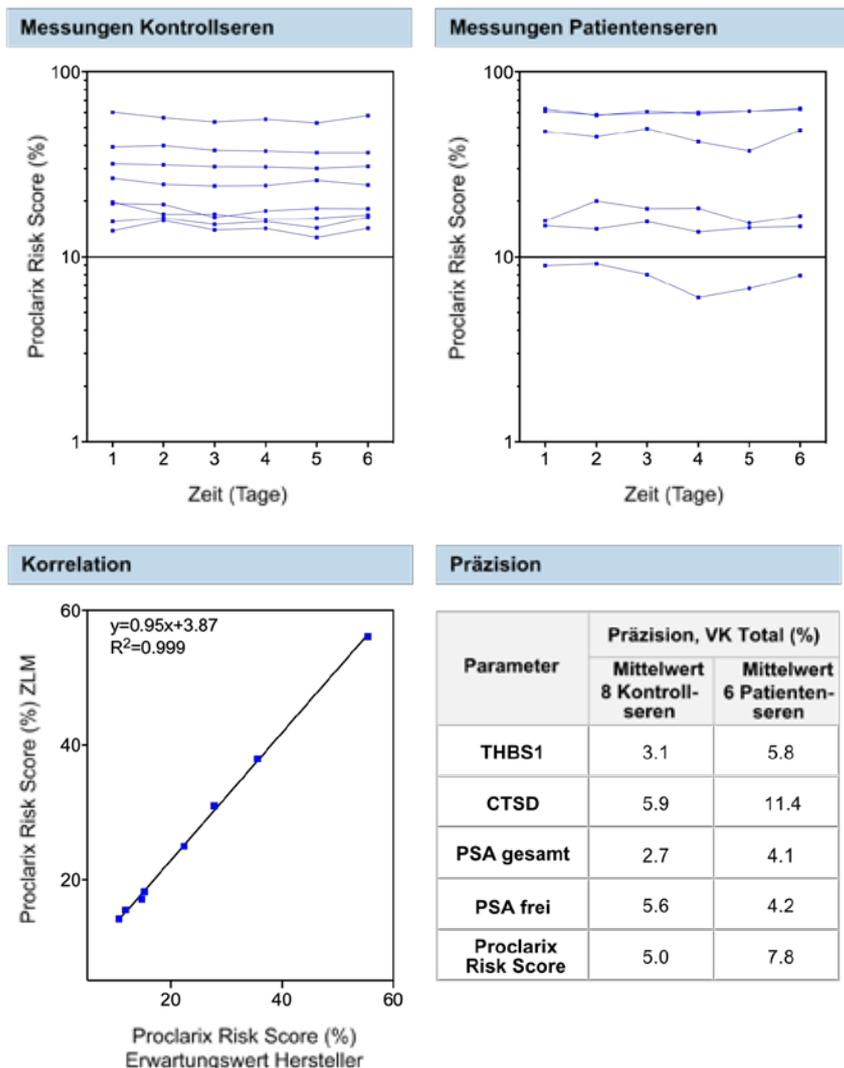


Abbildung 2. Analytische Charakterisierung des Risk Scores basierend auf acht Kontrollseren und sechs Patientenseren, jeweils während sechs Tagen gemessen. VK=Variationskoeffizient.

### Klinische Entscheidungsunterstützung

Dieses Decision-Support-System generiert mittels eines Algorithmus einen Risk Score auf der Basis von THBS1, CTSD, gesamtem und freiem PSA sowie dem Alter des Patienten. Dabei berücksichtigt der Algorithmus auch systematische Abweichungen, die durch die Verwendung von PSA-Tests verschiedener Hersteller entstehen [10]. Der Risk Score unterstützt die Entscheidungen, ob eine weitere Abklärung bei Männern mit einem Gesamt-PSA-Wert zwischen 2–10 µg/l, einer vergrößerten Prostata (≥35 ml) sowie einem negativen digitalen rektalen Untersuchungsergebnis in Betracht gezogen werden soll. Die Digitalisierung hält Einzug in der IVD-Branche,

und Software zur klinischen Entscheidungsunterstützung ist gerade bei komplexen Krebserkrankungen hilfreich, da hier zahlreiche Untersuchungsergebnisse und Tests zur Diagnose kombiniert werden müssen.

### Klinische Evidenz

In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 955 Patienten aus zwei unterschiedlichen klinischen Zentren konnte erfolgreich gezeigt werden, dass der Risk Score als Entscheidungshilfe für die Biopsie von Männern beim Verdacht auf Prostatakrebs verwendet werden kann. Er erzielte bei einer Sensitivität von 90% eine Spezifität von 43% und einen negativen Vorhersagewert von 95% für ein signifikantes Prostatakarzinom. Die Resultate zeigen,

dass die Verwendung des neuen Tests die Anzahl der durchgeführten Biopsien reduzieren kann und somit invasive Eingriffe, Angstzustände, Beschwerden, Schmerzen und Komplikationen reduziert werden können [11].

### Implementierung in den Workflow eines klinischen Labors

Im Gegensatz zu ähnlichen Tests kann dieser Test in entsprechend ausgestatteten und qualifizierten Laboratorien an derselben Serumprobe wie die PSA-Bestimmung durchgeführt werden. Das Zentrum für Labormedizin St. Gallen hat ihn als erstes Labor getestet und in der Routine implementiert. Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit und Linearität wurde der Risk Score für acht Kontrollseren und sechs Patientenseren an sechs unterschiedlichen Tagen bestimmt. Gesamtes und freies PSA wurden auf der bestehenden Plattform der klinischen Chemie gemessen. Die THBS1- und CTSD-Bestimmungen wurden separat durchgeführt.

stimmungen wurden unter Verwendung einer automatisierten ELISA-Plattform durchgeführt und der Risk Score berechnet. Total wurden 84 Resultate basierend auf 336 Biomarker-messungen errechnet. Die Messungen des Risk Scores über sechs Tage, die Präzision sowie die Korrelation der Resultate von acht Kontrollseren mit den vom Hersteller ermittelten Erwartungswerten sind in Abbildung 2 dargestellt. Basierend auf diesen und weiteren Messungen wurde der Risk Score erfolgreich validiert und in der Routine etabliert.

### Zusammenfassung und Ausblick

Eine Verbesserung der Prostatakrebsdiagnostik ist wichtig. Heutzutage können neue Biomarker zur verbesserten Prostatakrebs-Risikoabschätzung und zur klinischen Entscheidungsunterstützung herangezogen werden. Weitere klinische Studien und die Verwendung der neuartigen Prostatkrebstests und Entscheidungshilfen in der Routine sind nötig, um den klinischen Nutzen aufzuzeigen und die Datenbasis für eine allfällige Aufnahme in die Guidelines und Erstattung durch die Kassen zu schaffen.

Korrespondenz  
info@zlmmsg.ch

### Referenzen

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, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, 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. Lepor H. Pathophysiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Reviews in Urology* 2004;6 Suppl 9:S3–10.
4. Hoffman RM. Clinical practice. Screening for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine* 2011;365:2013–9. doi:10.1056/nejmcp1103642.
5. Al-Azab R, Toi A, Lockwood G, Kulkarni GS, Fleshner NE. 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.
6. Narayan VM. A critical appraisal of biomarkers in prostate cancer. *World J Urol* 2020;38:547–54. doi:10.1007/s00345-019-02759-x.
7. Cima I, Schiess R, Wild P, Kaelin M, Schüffler P, Lange V, et al. Cancer genetics-guided discovery of serum biomarker signatures for diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011;108:3342–7. doi:10.1073/pnas.1013699108.
8. Endt K, Goepfert J, Omlin A, Athanasiou A, Tennstedt P, Guenther A, et al. Development and clinical testing of individual immunoassays for the quantification of serum glycoproteins to diagnose prostate cancer. *Plos One* 2017;12:e0181557. doi:10.1371/journal.pone.0181557.
9. Steuber T, Tennstedt P, Macagno A, Athanasiou A, Wittig A, Huber R, et al. Thrombospondin 1 and cathepsin D improve prostate cancer diagnosis by avoiding potentially unnecessary prostate biopsies. *BJU International* 2019;123:826–33. doi:10.1111/bju.14540.
10. Brinkmann T, Kwiatkowski M, Recker F, Huber A. PSA-Standardisierung: zwischen Labor und Klinik. *Pipette - Swiss Laboratory Medicine* 2008:16–9.
11. Klocker H, Golding B, Weber S, Steiner E, Tennstedt P, Keller T, et al. Development and validation of a novel multivariate risk score to guide biopsy decision for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *BJU Compass* 2020;1:15–20. doi:10.1002/bco2.8.

## MARKETPLACE

# XN-31 – Der Kampf gegen Malaria startet mit einer schnellen und sicheren Diagnostik

Malaria ist nach wie vor eine der grössten gesundheitlichen Bedrohungen weltweit. Mehr als 3,2 Milliarden Menschen in 91 Ländern sind laut WHO-Bericht 2018 von einer Infektion bedroht.

Die frühzeitige und genaue Diagnose von Malaria ist im Kampf gegen die Krankheit von entscheidender Bedeutung. Eine schnelle und spezifische Behandlung hilft, Komplikationen zu verhindern und die Sterblichkeit zu senken.

Das automatische Analysesystem XN-31 kann mit ausgezeichneter Sensitivität und Spezifität (Pillay et al. 2019) malarieinfizierte rote Blutkörperchen innerhalb einer Minute (MI-RBC) erkennen und zählen.

Die Stärken unseres XN-31 können daher wie folgt benannt werden:

- Malaria erkennen und monitoren: Der direkte Nachweis und eine genaue Zählung der Parasiten ermöglichen eine zuverlässige Diagnose.
- Alle Plasmodia-Arten werden erfasst.
- Die hohe Sensitivität auf Parasitenbefall ist unabhängig von der Expertise des Anwenders. Die Bestimmungsgrenze (LoQ) liegt bei 20 Parasiten pro  $\mu\text{L}$ .

Die gleichzeitige Erstellung des klei-

nen Blutbilds liefert Ärzten wichtige Informationen für die klinische Korrelation, denn die Ausprägung von Anämie und Thrombozytopenie können einen Hinweis auf den Schweregrad der Malariainfektion geben, und die WBC-Zahl kann auf parallel verlaufende Infektionen hinweisen.

Kontaktieren Sie uns, und erfahren Sie mehr.



**Sysmex Suisse AG**  
Tödistrasse 50  
8810 Horgen  
Tel. +41 44 718 38 38  
info@sysmex.ch  
[www.mysysmex.com](http://www.mysysmex.com)