

Literatur des Monats März 2018

Einfluss des 4-Kallikrein-Scores auf die prostatakrebspezifische Mortalität

Auswahl und Kommentar von Prof. Dr. Alexander Haese

[Twenty-year Risk of Prostate Cancer Death by Midlife Prostate-specific Antigen and a Panel of Four Kallikrein Markers in a Large Population-based Cohort of Healthy Men](#)

Autoren: Sjöberg et al, European Urology März 2018 / Epub ahead of print

Hintergrund

Das PSA-basierte Screening reduziert die prostatakarzinomspezifische Mortalität, kann aber auch durch Überdiagnose und Übertherapie zu Schäden führen.

Ziel

Bestimmung des Risikos der langzeitprostatakarzinomspezifischen Mortalität basierend auf Baseline-Kallikrein-Markern welche in einer großen populationsbasierten Gruppe gesunder Männer bestimmt wurden, um die Männer mit einem niedrigen Risiko des PCa-spezifischen Todes zu identifizieren.

Design, Umgebung und Teilnehmer

Die Studie basierte auf der Malmö *Diet and Cancer* Kohorte, welche 11.506 ungescreente Männer im Alter von 45-73 Jahren im Zeitraum von 1991-1996 erfasste. Die Männer wurden ohne Screening bis zum 31.12.2014 nachgesorgt. Das 4-Kallikrein-Panel wurde in kryokonserviertem Blut, zum Zeitpunkt der Studienaufnahme entnommen, von 1.223 Prostatakrebspatienten und 3.028 Kontrollen bestimmt.

Endpunkt und statistische Analyse

PCa-spezifischer Tod ($n = 317$ Patienten) basierend auf baseline-PSA und definiertem statistischen Modell basierend auf der Konzentration der 4-Kallikrein-Marker.

Ergebnisse und Limitationen

Das Baseline-PSA sagte den PCa-spezifischen Tod mit einem Concordance index von 0,86 voraus. Bei Männern mit einem erhöhten PSA-Wert (≥ 2 ng/ml), war die prädiktive Genauigkeit des PSA-Werts durch die Anwendung des 4-Kallikrein-Panels erhöht im Vergleich zu PSA alleine (0,80 vs. 0,73; Verbesserung 0,07, 95 % Konfidenzintervall 0,04 - 0,10). Nahezu die Hälfte aller Männer im Alter von mehr als 60 Jahren mit erhöhtem PSA-Wert (≥ 2 ng/ml) hatten einen 4-Kallikrein-Score von $< 7,5$ %, was ein Risiko von 1,7 % bedeutet innerhalb von 15 Jahren an Prostatakrebs zu versterben. Dieses entspricht – ohne den 4-Kallikrein-Score zu berücksichtigen – einem PSA-Wert von 1,6 ng/ml. Bei einem 4-Kallikrein-Score $> 7,5$ % dagegen betrug das Risiko des PCa-spezifischen Todes nach 15 Jahren 15 %.

Schlussfolgerung

Ein definiertes statistisches Modell, basierend auf 4-Kallikrein-Markern, die kommerziell als 4KScore erhältlich sind, identifizierte viele Männer mit mäßig erhöhtem PSA-Wert und einem erheblichen Langzeitrisiko des PCa-spezifischen Todes. Männer mit erhöhtem PSA-Wert und niedrigen 4KScore dagegen können eher überwacht werden, statt einer Biopsie unterzogen werden zu müssen.

Zusammenfassung für Patienten

Männer mit erhöhtem PSA-Wert werden oft biopsiert. Wenn allerdings Männer einen niedrigen 4K-Score aufweisen, können diese Männer überwacht werden, statt sie zu biopsieren.

Kommentar

Es besteht Level-1 Evidenz, dass das PSA-basierte Screening die Inzidenz der Metastasierung und die Mortalität des Prostatakarzinoms zu senken vermag. Allerdings stehen diesen eindeutigen Vorteilen auch Nachteile gegenüber, im wesentlichen Überdiagnose und Übertherapie. Zahlreiche Versuche wurden unternommen, die mäßige Spezifität des PSA-Werts für aggressive, und damit therapiebedürftige Karzinome zu verbessern. (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, % fPSA, PCa3 u. A.). Zu dieser Gruppe von Markern gehören auch diejenigen, die in dem sogenannten 4-Kallikrein-Score (4K-Score) kombiniert werden, nämlich Gesamt-PSA, freies PSA, intaktes PSA und humanes glanduläres Kallikrein 2. Diese vier Kallikreine, in ihrer Gesamtheit in einer Probe bestimmt, haben in zahlreichen Studien gezeigt, dass sie die Spezifität des PSA-Wertes verbessern und weniger aggressive Karzinome, die aktiv überwacht werden können, erkennen können. Die wesentliche Limitation dieser Studien, ebenso wie die anderer untersuchter Marker, war, dass man lediglich anhand von Biopsien auf die Aggressivität des Tumors geschlossen hat. Der zweifellos relevantere Endpunkt zur Vorhersage der Aggressivität und damit Therapiebedürftigkeit ist die langzeit-PCa-spezifische Mortalität. Dies ist eine der Stärken der gewählten Publikation.

Eine weitere Stärke ist die Datenqualität: Alle Daten bezüglich PCa-Diagnose und langzeit-PCa-spezifischer Mortalität wurden aus den schwedischen Krebsregistern gewonnen.

Im Beobachtungszeitraum wurden 1.476 Männer mit PCa diagnostiziert und 317 verstarben am Prostatakarzinom. 4K-Scores waren für 1.223 diagnostizierte, und 291 verstorbene Männer verfügbar.

Die Studie erhärtet weiter die Evidenz, dass schon früh bestimmte PSA-Werte eine sehr genaue Aussage bezüglich der Wahrscheinlichkeit der PCa-Diagnose und der PCa-spezifischen Mortalität ermöglichen.

Die Wahrscheinlichkeit der PCa-spezifischen Mortalität werden bei einem Ausgangswert > 2ng/ml für 4 Zeiträume angegeben und betragen bei 5 Jahren 0,8 % (0,45 - 1,35), 10 Jahren 3,0 % (2,22 - 3,95), 15 Jahren 7,73 % (6,39 - 9,23) und 20 Jahren 14,8 % (12,72 - 17,04). Durch zusätzliche Bestimmung des 4K-Scores lassen sich für jeden Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeiten genauer eingrenzen: So bedeutet bei einem Ausgangs-PSA-Wert von > 2ng/ml ein 4K-Score < 7,5 % eine Abnahme der PCa-Spezifischen Mortalität über alle Zeiträume und damit eine Reklassifizierung der Patienten in eine günstigere Prognosegruppe. Diese könnte dann potentiell eher überwacht werden, um ihnen unnötige Biopsien und ggf. unnötige Folgetherapien zu ersparen. Umgekehrt zeigt die Studie auch, dass sich innerhalb definierter PSA-Bereiche Hochrisikopatienten identifizieren lassen, bei denen aufgrund erhöhter 4K-Scores eine Biopsie eher gerechtfertigt ist.

Weitere Subgruppenanalysen bezogen auf das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der PSA- und 4K-Bestimmung zeigen, dass auch innerhalb bestimmter Altersgruppen der 4K-Score eine wertvolle Hilfe zur Identifizierung von Hoch- und Niedrigrisikopatienten darstellt. So fand sich bei Männern zwischen 45 - 59 Jahren und einem Ausgangs-PSA-Wert > 1,5 ng/ml eine 15-Jahres PCa-spezifische Mortalität von 2,32 %. Betrug der 4K-Score nun < 7,5 % war die PCa-spezifische Mortalität mit 1,21 % deutlich reduziert, wenn der 4K-Score > 7,5 % war, dagegen mit 6,87 % erhöht.

Insgesamt suggeriert die vorliegende Studie zwei Dinge: Erstens dürfte der Trend in die frühere PSA-Bestimmung gehen, und Zweitens sollten über den PSA-Wert hinaus weitere Marker in ein individualisiertes Früherkennungsprogramm einbezogen werden, ergänzt um die Familienanamnese.

- [mehr Literatur zum Thema](#)
- [mehr zu Prof. Dr. Alexander Haese](#)
- [mehr über die Martini-Klinik](#)