

PCa-Status Test – Beschreibung

PCa Status

- PCa- Status erlaubt die Unterscheidung indolent vs. signifikant mit hoher Sensitivität (90%) und moderater Spezifität (59%)
- Patienten mit positivem PCa- Status Test würden dann Prostabiopsie erhalten
- PCa- Status besser als PSA und „ERSPC Risk Calculator“
- Identifizierte Peptide weisen auf Tumorwachstum und Tumor-induzierte Entzündung hin

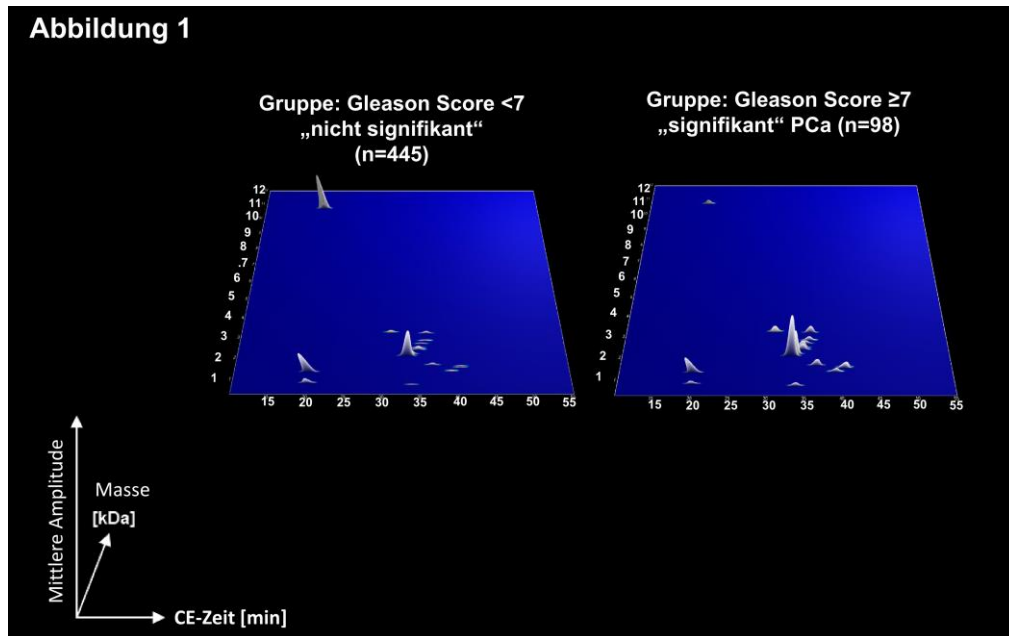
Urin-basierte Biomarker zur Detektion eines „signifikanten“ Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) schreitet in risikoarmen Stadien langsam voran, kann jedoch bei Progression zu Metastasierung und tödlichem Verlauf führen. Nicht-invasive Tests zur Verbesserung und Personalisierung der Therapie sind wünschenswert. Das Ziel der Studie war die Identifikation von Urin-basierten Biomarkern zu Risikoabschätzung von PCa-Patienten.

Mittels Kapillarelektrophorese (CE)-gekoppelter Massenspektrometrie (MS) erfolgte die Identifikation von Urinpeptiden, die mit einem PCa Gleason Score ≥ 7 signifikant assoziiert sind und somit potenziell eine nicht-invasive Risikoabschätzung ermöglichen. Im Rahmen dieser Technologie werden die Proteine zunächst mittels der Kapillarelektrophorese im elektrischen Spannungsfeld getrennt und anschließend im Massenspektrometer vermessen.

In diese klinische Studie wurden 823 PCa-Patienten eingeschlossen. Einschlusskriterium war zudem ein PSA-Wert $< 15 \text{ ng/ml}$. Die Kohorte wurde in eine Trainingskohorte (543 Patienten) und eine Validierungskohorte (280 Patienten) unterteilt. Tumore mit einem Gleason Score ≥ 7 wurden als „signifikant“ gewertet, während Tumore mit einem Gleason Score < 7 als „nicht signifikant“ gewertet wurde.

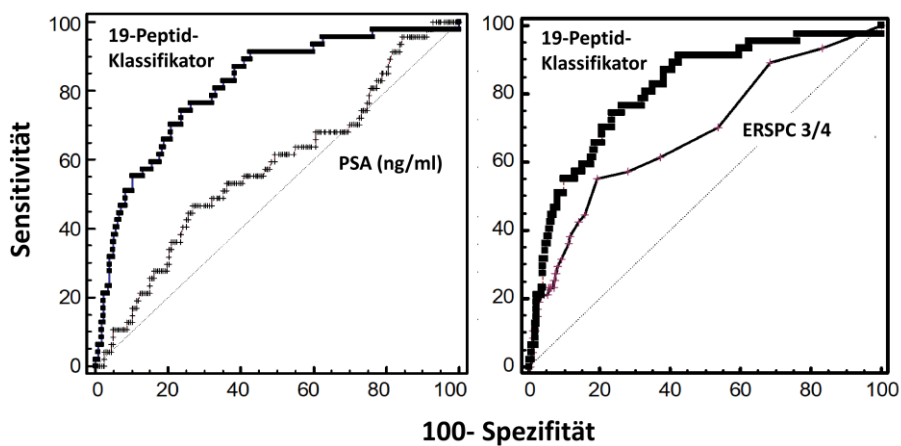
Es konnten 19 Peptide identifiziert werden, die signifikant mit einem Gleason Score ≥ 7 assoziiert waren (**Abbildung 1**).



Das Zuordnen der Aminosäuresequenzen mit den durch CE-MS erfassten Ionenpeaks auf der Grundlage verfügbarer LC (liquid chromatography)-MS/MS- und CE-MS/MS-Daten ergab, dass die identifizierte Peptidmarker-Fragmente von Kollagenen, Fraktalkin, Semaphorin-7A und der Proteinphosphatase 1-Regulationsuntereinheit 3A stammen. Die Aminosäuresequenz pGP war unter den Kollagenfragmenten sehr ausgeprägt; diese bindet nach proteolytischer Abspaltung durch Matrixmetalloproteinasen an Rezeptoren mit einem C-X-C-Motiv, wodurch Neutrophile angelockt werden können.

Die identifizierten Peptide wurden mittels (Support Vector Machine-)Algorithmus zu einem Multimarker-Panel kombiniert. Die unabhängige Validierung dieses 19-Peptid-Klassifikators in den 280 Patienten der Validierungskohorte führte zu einer AUC (area under the curve) von 0,81, eine signifikante Verbesserung sowohl im Vergleich zu PSA (AUC: 0,58) als auch im Vergleich zum ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) -Risikorechner (AUC: 0,69) (**Abbildung 2**).

Abbildung 2



In dieser Studie wurde ein nicht-invasiver Urin-basierter Test zum Nachweis eines signifikantem PCa bei 823 Patienten mit einem niedrigen PSA-Wert (<15 ng/ml) entwickelt und validiert.

Vorbehaltlich einer Validierung in einer prospektiven Studie treibt dieses Multimarker-Panel die Personalisierung der PCa-Therapie voran. Klinisch könnte dieses Marker-Panel z.B. im Rahmen der Active Surveillance genutzt werden.