

PCA3-AZ ELSŐ PROSZTATARÁK SPECIFIKUS GENETIKAI TESZT EGYSZERŰEN, VIZELETMINTÁBÓL

Célunk a hazai diagnosztikai paletta olyan bővítése, amely a férfiak negyedik leggyakrabban előforduló rosszindulatú elváltozásának, a prosztatataráknak új, specificitásában az eddig alkalmazott szűrőműszerek eredményeit ötszörösen felülmúló, korszerű molekuláris biológiai diagnosztikai teszt bevezetése.

Hazánkban a férfiak rákos megbetegedéseinek több mint 15 százaléka prosztatatarák, évente átlagban 2400 új beteget diagnosztizálnak és évente sajnálatosan átlagosan 1400 beteg hal meg ebben a betegségben. Mivel a prosztatatarák kezdeti szakaszában gyakran semmilyen tünetet nem okoz, előfordul, hogy csak előrehaladott állapotban ismerik fel, így az esetek többségét már a betegség késői stádiumában fedezik fel, pedig egy vizsgálattal a rák még gyógyítható állapotban kiderülhet. A jelenleg alkalmazott laboratóriumi szűrőműszer, az úgynevezett prosztata specifikus antigén (PSA, újabban a kicsit érzékenyebb fPSA) szérumszintjének emelkedését vizsgálja, ám ennek specificitása 20% körüli, ami annyit tesz, hogy öt esetből mindössze egy esetben lesz a prosztata szövetmintavétel (biopszia) eredménye rákos elváltozásra utaló, tehát pozitív. A korai stádiumban kimutatott prosztatatarákot a vizsgálatok eredményeinek figyelembevételével többféle módon és nagyon jó eredménnyel lehet kezelni.

Az elmúlt években jelentős tudományos előrelépés történt az ún. PCA3 (Prostate CAncer gene 3) fehérje felfedezésével. Multinacionális és multicentrális klinikai kipróbálások bizonyították, hogy a PCA3 géntermék (mRNS) megfelelő módszerrel és standardizálással vizeletből való kimutatása közel 80%-os specificitással mutatja ki az akár még olyan kisméretű daganatos elváltozást is, amelynek még a biopszia eredménye sem törvényszerű, hogy pozitív lesz. Az GenProbe cég által kidolgozott PROGENSA™ PCA3 eljárást és eszközt ez Európai Unióban CE orvosi diagnosztikai módszerként fogadják el, mint a prosztatatarák kimutatásának ajánlott és jelenleg elérhető legspecifikusabb eljárását.

A módszert csak olyan laboratóriumok és személyek végezhetik akiket, és amelyeket a GenProbe akreditál. A PentaCore Laboratórium és munkatársai Közép- és Kelet-Európában elsőként (és ez idáig egyetlenként) szerezték meg ezt az akreditációt. Laboratóriumunk saját forrásból a PCA3 kimutatásának eszközt rendszerét már megrendelte és 2008. év végén üzembe állította.

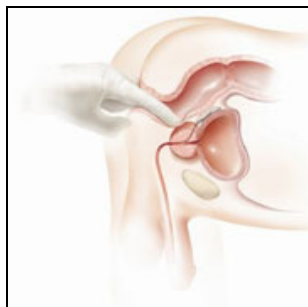
Számításaink szerint évente a szakmailag megalapozott vizsgálatkérések száma, így az igény erre a vizsgálatra 700-1000 db / év. Maga a PCA3 mRNS kimutató rendszer drága, labor és költségigényes, így telepítése kevés helyre indokolt, a centralizált szolgáltatás bevezetésére kimondottan alkalmas (mint ezt az európai gyakorlat is mutatja, országonként egy vagy kettő labor).

BEVEZETÉS – A PROSZTATARÁK ÉS JELENLEGI DIAGNOSZTIKAI HÁTTERE

Hazánkban a férfiak rákos megbetegedéseinek több mint 15 százaléka prosztatatarák, évente átlagban 2400 új beteget diagnosztizálnak és évente átlagosan 1400 beteg hal meg ebben a betegségben. Mivel a prosztatatarák kezdeti szakaszában gyakran semmilyen tünetet nem okoz, előfordul, hogy csak előrehaladott állapotban ismerik fel, így az esetek többségét már a betegség késői stádiumában fedezik fel, pedig egy vizsgálattal a rák még gyógyítható állapotban kiderülhet. A jelenleg alkalmazott kétféle kimutatási alpmódszer, az úgynevezett prosztata specifikus antigén (PSA) szérumszintjének emelkedését laboratóriumi vizsgálata és a végbél felőli prosztata tapintás (rectalis digitalis vizsgálat - RDV). Amennyiben ezek a vizsgálatok felvetik a prosztata folyamat gyanúját, szövetmintavétel (biopszia) következik. Mind a PSA, mind az RDV eljárásnak megvan a maga előnye és hátránya. Előnyük nyilvánvalóan a relatív olcsóbb kivitelezés lehetősége. Hátrányuk az alacsony specificitás, ami a feleslegesen elvégzett biopsziák számát növeli.

Végbél felőli prosztata tapintás (rectalis digitalis vizsgálat - RDV)

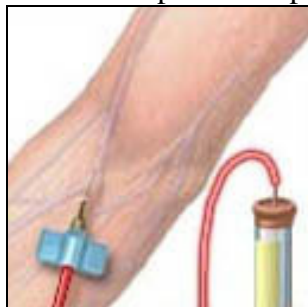
A RDV az egyik alpmódszer prosztatatarák diagnosztizálására, ám a negatív prediktív ereje igen alacsony: 10-20% olyan férfiak esetében, akiknél a szérumszint PSA alacsony (< 4.0 ng/mL). A másik nagy hátránya a nehéz reprodukálhatóság mellett az, hogy a vizsgálatokat végzők között nagyfokú eltérés tapasztalható.



Ennek ellenére az RDV továbbra is az egyik alpmódszer marad, természetesen az előbb felsorolt hiányosságok egyéb diagnosztikai módszereket tesznek szükségessé.

Szérumszint PSA meghatározás

Ez a második, jelenleg gyakran alkalmazott alpmódszer prosztatatarák szűrésére.



Hátrányai közül a következőket sorolhatnánk fel:

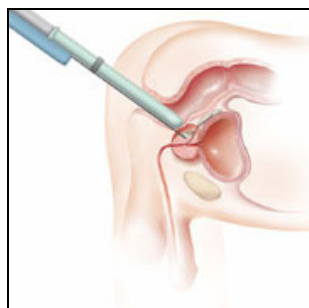
- a PSA nem prosztaták specifikus. Több más, nem malignus prostata állapot is eredményezhet emelkedett PSA szintet, mint pl. prostata gyulladás és benignus prostata hiperplázia bizonyos esetei (LUTS/BPH).
- az emelkedett, 10 ng/mL feletti szérums PSA pozitív prediktív ereje is mindössze 20-30%-os.

Kor-specifikus szérums PSA felső határértékek:

| Kor (év) | PSA szérumban (ng/mL) |
|-----------------|------------------------------|
| 40-49 | 2,5 |
| 50-59 | 3,5 |
| 60-69 | 4,5 |
| 70-79 | 6,5 |

Ennek ellenére hasznos és költséghatékony módszer, csak az alacsony specificitása miatt felmerült az igény jobb diagnosztikus erővel bíró eljárás kifejlesztésére.

Mindkét alapeljárás pozitivitása esetén *végbélen keresztüli, ultrahangvezérelt szövetmintavétel* (transrectal ultrasound (TRUS)-guided biopsy) történik, amely pozitivitása egyértelműen azonosíthatja a prostata carcinomát.



Sajnos az RDV és PSA alacsony prediktív diagnosztikai értékének köszönhetően körülbelül a vizsgálatba bevont férfiak 70%-a feleslegesen van kitéve az első szövetmintavételnek. Ez a szám növekszik, köszönhetően a szűrések gyakoribbá válásának és a szérums PSA határérték csökkentésére irányuló gyakorlatnak (amely jelenleg korfüggően 2,5-6,5 ng/mL).

Ha a biopszia negatív, ez még nem jelenti, hogy a prostatában nincs rákos góc. A biopszia során kb. a prostata 1%-át vizsgálják meg, a maradék szövetből nem történik mintavétel, ami a kisméretű tumorok megtalálásának valószínűségét csökkenti. Körülbelül a prostatarákos páciensek 10-35%-a marad pozitív eredmény nélkül az első biopszia után. Így az első, negatív biopsziát további szövetmintavételek követik, amelyek a jelentős egészségügyi kiadás mellett a beteg életminőségét is jelentősen rontják, az igen nagy számban (10-78%) előforduló mellékhatások (fájdalom, haematuria, haematospermia, végbél vérzés) következtében.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az eddigieket figyelembe véve valóban igény van egy olyan nagyobb specificitású és prediktív erejű prosztata carcinoma laboratóriumi szűrő módszerre, amelynek segítségével nagyobb arányban szűrhetők ki azon betegek, akiknek a biopsziája valóban pozitív lesz.

A PCA3 GÉN ÉS SZEREPE A JOBB BIOPSZIAVÉTELI DÖNTÉSEKBEN

A PentaCore Kft a Semmelweis Egyetem I.sz Belgyógyászati Klinikájával és az Egyetem Urológiai Klinikájával szoros együttműködésben tervezte el, hogy hazánkban megvalósítja a jelenlegi csúcstechnológiájú prosztatarák szűrő módszert a PCA3 tesztet. A PCA3 (Prostate CAncer gene 3) RDV utáni első vizeletből való kimutatása jelentősen emeli a prosztata carcinoma diagnózisának specificitását. Európában 2007 év elejétől érhető el a rendszer PROGENSATM PCA3 néven, Magyarországon 2009. januárjában indult el a szolgáltatás bevezetése.

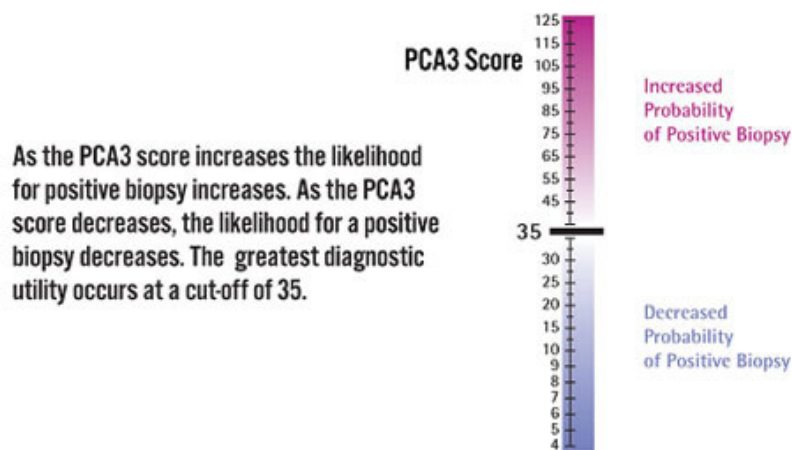
A PCA3 génről:

- A PCA3 gén (korábbi elnevezés szerint DD3) az első gén alapú diagnosztikai módszer, amely az eddig felsorolt problémákat nagymértékben orvosolni tudja.
- A PCA3 gént Dr. Marion Bussemakers és Dr. Jack Schalken fedezte fel a hollandiai Nijmegen és a baltimore-i Johns Hopkins egyetemek közreműködésében. [1]
- Kimutatták, hogy a PCA3 génről képződő hírvivő RNS (mRNS) jelentősen nagyobb mértékben (átlagosan 60-100-szeresen) fejeződik ki a prosztatarákos esetek több, mint 95%-ában az egészséges, illetve a jóindulatú elváltozásokhoz képest. [2]
- A PSA-val ellentétben nem csak prosztata, hanem prosztatarák specifikus, és szemben a PSA eredménnyel, nem befolyásolja a páciens prosztata mérete. [3-6]

A PCA3 kimutatás felhasználása a klinikai gyakorlatban jelentősen megkönnyíti a prosztatarák korai kimutatását. A vizeletminta egy erre szolgáló transzport csőben szobahőmérsékleten szállítható, így lehetőség nyílik arra, hogy az adott urológiai szakrendelésen levett mintát a központi meghatározó laboratóriumba különösebb probléma és speciális felszerelés nélkül továbbítani lehessen. Maga a PCA3 mRNS kimutató rendszer drága, labor és költségigényes, így telepítése kevés helyre indokolt, a centralizált szolgáltatás bevezetésére kimondottan alkalmas.

A PCA3 teszt eredménye

Az Európában akkreditált laboratóriumokban, Belgiumban, Hollandiában, Angliában és Németországban rutinszerűen bevezetett PROGENSATM PCA3 eljárás eredménye a PCA3 score, amely a következő egyszerű ábrával szemléltethető:



A komplikált laboratóriumi eljárásban a vizeletmintából történt mRNS kimutatás, majd egy transzkripció-mediálta-amplifikáció (TMA) utáni mágneses szeparációt követő kemilumineszcens detektálás eredményeképpen kapjuk meg a PCA3-score-t. Magas értéke (>35) azt mutatja, hogy a prosztatata biopszia eredménye nagy valószínűséggel lesz pozitív, tehát, tumoros. Az alacsony érték alacsony valószínűséget jelez. A klinikai kipróbálások alapján a határértéket 35-ös pontnál állapították meg, ennek a határértéknek az alkalmazásakor kapjuk a legmagasabb diagnosztikai prediktív erőt. [5-7]

TOVÁBBI INFORMÁCIÓ

További, bővebb információért kérjük, keresse fel a www.PentaCoreLab.hu és www.PCA3.org (angol nyelvű) honlapokat.

FELHASZNÁLT IRODALOM

- 1) Bussemakers, MJ et al. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59:5975-9
 - 2) Hessels D, et al. DD3 (PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8-15
 - 3) Marks LS, et al. PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men undergoing repeat biopsy. *Urology* 2007;69:532-5
 - 4) Haese A, et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008; *in press* (DOI:10.1016/j.eururo.2008.06.071)
 - 5) Deras IL, et al. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J Urol* 2008;179:1587-92
 - 6) Sokoll LJ, et al. A multicenter evaluation of the PCA3 molecular urine test: pre-analytical effects, analytical performance, and diagnostic accuracy. *Clinica Chimica Acta* 2008;289:1-6
 - 7) Nakanishi H, et al. PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol* 2008;179:1804-10
-