

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 971 252**

51 Int. Cl.:

G01N 33/574 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/543 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2019 PCT/JP2019/037514**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2020 WO20071199**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2019 E 19868506 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2024 EP 3828545**

54 Título: **Método para adquirir información auxiliar**

30 Prioridad:

04.10.2018 JP 2018189367

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.06.2024

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
2-9, Kanda Tsukasa-machi Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**KANEKO, TOMONORI;
KAYA, TAKATOSHI;
OHYAMA, CHIKARA;
YONEYAMA, TOHRU;
TOBISAWA, YUKI;
OGAWA, OSAMU y
INOUE, TAKAHIRO**

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 971 252 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para adquirir información auxiliar

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para adquirir información auxiliar sobre cáncer de próstata.

10 **Antecedentes de la técnica**

10 El cáncer de próstata afecta principalmente a hombres de más de 60 años de edad y es el cáncer más común entre hombres en los Estados Unidos, con el número más alto de morbilidad y el segundo número más alto de muertes. Particularmente en Japón, la tasa de aumento del mismo es notable, y según el Cancer and Statistics White Paper (2012), se predice que la tasa de mortalidad de cáncer de próstata entre 2020 y 2024 sea de aproximadamente 1,8 veces la de 2000. Por tanto, una tarea urgente en este campo es determinar con precisión la presencia o ausencia de cáncer de próstata y malignidad en el caso de la incidencia de cáncer de próstata.

20 En el diagnóstico de cáncer de próstata o similar, en primer lugar, con frecuencia se realiza un examen usando un antígeno específico de próstata (PSA) presente en la sangre del paciente o similar. Los ejemplos del examen usando PSA incluyen un método para estimar la incidencia de cáncer de próstata mediante un método de cuantificar el PSA total en una muestra y comparar un valor del mismo con un umbral.

25 Sin embargo, existe un problema ya que hay casos en los que se producen falsos positivos aunque los pacientes originalmente no tengan cáncer dado que la concentración en sangre de PSA total cambia dependiendo del número de células de próstata secretadas y la infiltración de cáncer y tiende a aumentar incluso en hiperplasia prostática, que es una enfermedad benigna de la próstata, de modo que la certeza del examen de PSA total en el tratamiento y diagnóstico de cáncer de próstata no es alta.

30 Por ejemplo, si un valor de PSA total medido en un sujeto es de 4 a 10 ng/ml, que es una zona denominada gris, se determina que en muchos casos se necesita una exploración detallada (denominada biopsia con agua de próstata), tal como un diagnóstico histopatológico, para determinar el grado de progresión (estadio), malignidad y similares del cáncer. En Japón, se han realizado aproximadamente 10 millones de pruebas de PSA al año en los últimos años, de las cuales menos del 10 % (menos de 1 millón de personas) superó un valor de referencia de 4 ng/ml, y se determinó que se necesita la exploración detallada.

35 En realidad, hay casos en los que la determinación cambió debido a la presencia de sujetos que no se someten a la exploración detallada, nuevas exploraciones de valores de PSA o similares. Por tanto, aproximadamente el 50 % de los sujetos que se había determinado que requerían la exploración detallada, es decir, aproximadamente 500.000 personas, se sometieron realmente a la biopsia con aguja. Entre ellas, menos de 90.000 personas están afectadas por cáncer de próstata, y aproximadamente el 20 % de los sujetos que se sometieron a la biopsia con aguja se encontró que tenían cáncer de próstata. Dicho de otro modo, puede decirse que se realiza una biopsia con aguja innecesaria para más del 80 % (aproximadamente 400.000 personas) de los sujetos que se han sometido a la biopsia con aguja.

45 Dado que la biopsia con aguja requiere un coste médico de aproximadamente 150.000 yenes por persona, el coste de la exploración por sí sola provoca una pérdida económica anual de 60 mil millones de yenes y, además, cuesta recursos humanos tales como médicos, enfermeras y técnicos de laboratorio.

50 Además, la biopsia con aguja es una exploración altamente invasiva que habitualmente implica insertar diez o más agujas a través del perineo o recto del sujeto para extraer un tejido de próstata, también supone un riesgo de complicaciones y enfermedades infecciosas, y es una exploración con un problema de reducción de la QOL de los pacientes.

55 Sin embargo, el porcentaje de sujetos de la biopsia con aguja que tienen resultados positivos (el porcentaje de sujetos a los que se les diagnostica de manera definitiva cáncer de próstata) no es muy alto, tal como se describió anteriormente.

60 Uno de los motivos de esto es que un número considerable de sujetos con hiperplasia prostática se incluyen en sujetos para los que se detectan valores de PSA considerados como zona gris en el examen de PSA, dado que el valor de PSA total tiende a aumentar incluso en pacientes con hiperplasia prostática. Dado que el número de pacientes con hiperplasia prostática es mucho mayor que el número de pacientes con cáncer de próstata, el intervalo de sujetos para los que se detectan los valores de PSA considerados como zona gris también es grande. Como resultado, el número de sujetos que se someten a la biopsia con aguja aumenta de modo que hay una posibilidad de que disminuya un valor de predicción positivo de cáncer de próstata.

65

Además, con respecto a la biopsia con aguja, además del coste anteriormente descrito y una carga para un sujeto, hay inconvenientes de que se estima que la probabilidad de los denominados falsos negativos, en los que se determina que es negativo porque no se extrae ninguna célula cancerosa ya que una aguja de biopsia no tiene accidentalmente ningún contacto con tejidos de cáncer de próstata a pesar de la presencia de los tejidos (células) cancerosos en la próstata del sujeto, es aproximadamente del 10 al 20 %, y de que hay un caso en el que los tejidos cancerosos extraídos se obtienen en un sitio con malignidad inferior a la malignidad en su conjunto aunque la aguja de biopsia alcance los tejidos cancerosos, dando como resultado una subestimación de la malignidad. Teniendo esto en cuenta, también existe un problema de que es difícil realizar un diagnóstico preciso con una única biopsia con aguja.

Mientras tanto, en tales circunstancias, en la actualidad se usa ampliamente no sólo el examen de PSA sino también la "puntuación de Gleason" (GS) puntuada mediante clasificaciones tisulares tales como morfología de tejido canceroso, estadios de infiltración o patrones de crecimiento, o un grupo de grado basándose en la puntuación de Gleason, una evaluación tal como la clasificación de TNM clasificada por estadios, y, además, un indicador tal como clasificaciones de riesgo (clasificación de NCCN y clasificación de D'Amico) basándose en las tres evaluaciones (puntuaciones) anteriormente descritas, como material de determinación para determinar una política de tratamiento para cáncer de próstata. Sin embargo, el examen de PSA y la biopsia con aguja descritos anteriormente se usan en cualquier método y, por tanto, es difícil eliminar completamente los inconvenientes anteriormente descritos.

Para resolver este problema, se han desarrollado marcadores con especificidad superior a PSA, tales como un marcador que no aumenta en hiperplasia prostática.

Por ejemplo, en los últimos años, se ha encontrado que las propiedades de cadenas de azúcar en PSA cambian dependiendo de las enfermedades afectadas, dicho de otro modo, la cantidad (porcentaje) de PSA que tiene cadenas de azúcar específicas cambia en pacientes con cáncer de próstata. Por ejemplo, el documento de patente 1 describe una invención en la que el rendimiento de discriminación de cáncer de próstata se mejora observando la estructura de cadenas de azúcar de PSA.

Además, el documento de patente 2 realizado por los presentes solicitantes describe una invención en la que PSA que tiene un residuo de azúcar específico (que es abundante en PSA de un paciente con próstata) en un extremo terminal puede detectarse rápidamente con alta sensibilidad y alta precisión mediante un dispositivo de SPFS.

Además, los presentes solicitantes han obtenido una patente sobre una invención referente a la adquisición de información de diagnóstico para mejorar la precisión de discriminación entre cáncer de próstata y enfermedades de próstata benignas (tales como hiperplasia prostática) detectando una cadena de azúcar en PSA y una cadena de azúcar en mucina total (documento de patente 3) y, además, han presentado una solicitud de patente para una invención referente a la adquisición de nueva información de diagnóstico para mejorar la precisión de discriminación entre los mismos detectando una cadena de azúcar en PSA y un resultado de detección de una clase de cadena de azúcar contenida en mucina en combinación (documento de patente 4).

Además, los presentes inventores han publicado, en un artículo, un resultado de que es probable que pueda evitarse aproximadamente el 40 % de las biopsias con aguja que se habrían realizado originalmente mejorando la precisión de discriminación entre cáncer de próstata y enfermedades de próstata benignas en el examen de PSA aumentando el número de muestras clínicas, adquiriendo información sobre cadenas de azúcar de PSA y realizando estudios basados en la información. El documento de patente 5 divulga el uso de PSA que tiene un residuo de N-acetilgalactosamina (GalNac-PSA) como marcador de cánceres de próstata.

(Documento no de patente 1).

Sin embargo, aproximadamente el 60 % de las personas todavía se someten a biopsias con aguja innecesarias aunque el número de pacientes que se someten a biopsias con aguja innecesarias ciertamente llega casi a la mitad en la técnica divulgada en el documento no de patente 1. Por tanto, puede decirse que los problemas de pérdida económica y humana y de QOL de sujetos tal como se describieron anteriormente todavía son significativos. Por tanto, es necesario determinar de manera más precisa un sujeto que debe someterse a la biopsia con aguja y un sujeto que no necesita someterse a la biopsia con aguja.

El documento no de patente 2 divulga el concepto de usar el valor global de PSA dividido entre el volumen de próstata (es decir, PSA sin tener en cuenta si tiene un residuo de N-acetilgalactosamina) para obtener la densidad de PSA.

El documento no de patente 3 divulga el uso de la concentración de PSA en suero como método de detección temprana de cáncer de próstata. En particular, el documento divulga un método de diferenciación de isómeros $\alpha 2,6$ y $\alpha 2,3$ -sialilados. El ensayo divulgado en el documento no de patente 3 permite una cuantificación de glicofomas de PSA a partir de orina y la diferenciación entre cánceres de próstata agresivos, cánceres de próstata de escasa malignidad y próstata hiperplasia benigna.

Lista de referencias**Bibliografía de patentes**

- 5 Documento de patente 1: patente japonesa n.º 5754767
Documento de patente 2: patente japonesa n.º 5726038
Documento de patente 3: patente japonesa n.º 6323463
10 Documento de patente 4: solicitud de patente japonesa n.º 2015-554444
Documento de patente 5: documento EP 3 358 352 A

15 Bibliografía no de patente

- Documento no de patente 1: Int JMol Sci., febrero de 2017; 18(2): 261.
Documento no de patente 2: NIAL M. CORCORAN *ET AL*: "The ability of prostate-specific antigen (PSA) density to predict an upgrade in Gleason score between initial prostate biopsy and prostatectomy diminishes with increasing tumour grade due to reduced PSA secretion per unit tumour volume: ABILITY OF PSA DENSITY TO PREDICT AN UPGRADE IN GLEASON SCORE", *BJU INTERNATIONAL*, vol. 110, n.º 1, 1 de julio de 2012 (01-07-2012), páginas 36-42, XP055547746, ISSN: 1464-4096, DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10681.x.
25 Documento no de patente 3: GUINEVERE S. M. KAMMEIJER *ET AL*: "An In-Depth Glycosylation Assay for Urinary Prostate-Specific Antigen", *ANALYTICAL CHEMISTRY*, vol. 90, n.º 7, 4 de marzo de 2018 (04-03-2018), páginas 4414-4421, XP055675609, US, ISSN: 0003-2700, DOI: 10.1021/acs.analchem.7b04281.

30 Sumario de la invención**Problema técnico**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para adquirir información auxiliar útil para ayudar en un diagnóstico o tratamiento de cáncer de próstata.

35 Solución al problema

Los presentes inventores han encontrado que un valor de concentración de antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) por volumen de próstata (densidad de G-PSA (G-PSAD)), obtenido dividiendo un valor de concentración de GalNAc-PSA que tiene un residuo de β -N-acetilgalactosamina en un extremo terminal no reductor de una cadena de azúcar entre el valor de volumen de próstata, es útil como información auxiliar para ayudar al diagnóstico o tratamiento de cáncer de próstata, y han completado la presente invención.

45 [1] Método para adquirir información auxiliar para ayudar a un diagnóstico o tratamiento de cáncer de próstata, que comprende las siguientes etapas (A), (B) y (C),

etapa (A): una etapa de adquirir un valor de concentración de un antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene un residuo de β -N-acetilgalactosamina en un extremo terminal no reductor de una cadena de azúcar contenido en una muestra derivada de un organismo vivo,

50 etapa (B): una etapa de adquirir un valor de volumen de la próstata del organismo vivo, y

etapa (C): una etapa de dividir el valor de concentración del antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene un residuo de β -N-acetilgalactosamina en un extremo terminal no reductor de una cadena de azúcar, contenido en una muestra derivada de un organismo vivo, entre el valor de volumen de la próstata del organismo vivo para calcular un valor (densidad de G-PSA (G-PSAD)) de la concentración del GalNAc-PSA por volumen de próstata, que comprende además las siguientes etapas (A) y (B),

60 etapa (A): una etapa de adquirir el valor de concentración del antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene el residuo de β -N-acetilgalactosamina en el extremo terminal no reductor de la cadena de azúcar contenido en la muestra derivada del organismo vivo, y

etapa (B): una etapa de adquirir el valor de volumen de la próstata del organismo vivo en el que

65 la etapa (A) es una etapa de adquirir el valor de concentración del GalNAc-PSA mediante una interacción entre una molécula que tiene una afinidad por el residuo de β -N-acetilgalactosamina y el GalNAc-PSA.

[2] Método para adquirir información auxiliar según el punto [1], que comprende además

una etapa (D) de clasificar valores de G-PSAD calculados en dos o más grupos según magnitudes de los valores.

[3] Método para adquirir información auxiliar según el punto [2], en el que

la etapa (D) es una etapa de clasificar los valores de G-PSAD calculados en tres grupos según magnitudes de los valores.

[4] Método para adquirir información auxiliar según uno cualquiera de los puntos [1] a [3], que comprende además

una etapa (α) de adquirir un valor de concentración de un antígeno específico de próstata total (PSA total) contenido en la muestra derivada del organismo vivo.

[5] Método para adquirir información auxiliar según uno cualquiera de los puntos [1] a [4], en el que

el valor de concentración del antígeno específico de próstata total (PSA total) en la muestra derivada del organismo vivo es mayor de 0 e igual a o menor de 100 ng/ml.

[6] Método para adquirir información auxiliar según uno cualquiera de los puntos [1] a [4], en el que

el valor de concentración del antígeno específico de próstata total (PSA total) en la muestra derivada del organismo vivo es de 2 a 20 ng/ml.

[7] Método para adquirir información auxiliar según el punto [1], en el que

la molécula que tiene la afinidad por el residuo de β -N-acetilgalactosamina es lectina de *Wisteria floribunda* (WFA), aglutinina de soja (SBA), lectina de *Vicia Villosa* (VVL), aglutinina II de *Trichosanthes japonica* (TJA-II) o un anticuerpo anti- β -N-acetilgalactosamina.

[8] Método para adquirir información auxiliar según el punto [1] o [7], en el que

la etapa (A) es una etapa de medir el valor de concentración del GalNAc-PSA mediante espectroscopía de fluorescencia potenciada por campo de plasmón superficial.

[9] Sistema de adquisición de información auxiliar que comprende: un dispositivo de entrada; y un dispositivo de procesamiento de información,

en el que el dispositivo de entrada es un dispositivo que introduce un valor de concentración de un GalNAc-PSA en una muestra derivada de un organismo vivo y un valor de volumen de próstata del organismo vivo, y

el dispositivo de procesamiento de información es un dispositivo que analiza datos de probabilidad de tener cáncer de próstata basándose en información que incluye un resultado obtenido dividiendo el valor de concentración del GalNAc-PSA entre el valor de volumen de la próstata para calcular un valor (densidad de G-PSA (G-PSAD)) de la concentración del GalNAc-PSA por unidad de volumen de próstata,

realizando el sistema de adquisición el método para adquirir información auxiliar según uno cualquiera de los puntos [1] a [8].

[10] Programa que hace que un ordenador ejecute el método de adquisición según uno cualquiera de los puntos [1] a [8].

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, un profesional médico distinto de un médico, tal como un técnico de información médica, un ingeniero clínico y un técnico de laboratorio clínico, puede adquirir rápidamente información para ayudar en el diagnóstico o tratamiento del cáncer de próstata con alta precisión, y puede proporcionarse la información al médico para ayudar al diagnóstico o tratamiento. Además, la probabilidad de determinarse como falso positivo puede reducirse usando la información para examen, y puede lograrse un efecto económico médico y puede reducirse una carga sobre personal médico y sujetos reduciendo el número de sujetos que se someten a biopsias con aguja innecesarias.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La figura 1A (tres gráficos a la izquierda) son gráficos que ilustran valores de PSA total (gráfico superior), GalNAc-PSA (gráfico central) y G-PSAD (gráfico inferior) en diagramas de columnas, respectivamente, para pacientes con cáncer de próstata y pacientes con hiperplasia prostática sometidos a prueba en la Universidad de Kioto.
- Además, los tres gráficos a la derecha son curvas ROC creadas basándose en los resultados anteriores.
- 10 La figura 1B son gráficos que ilustran resultados de pruebas similares a las de la figura 1A llevadas a cabo en la Universidad de Hirosaki.
- 15 La figura 2A son gráficos que ilustran correlaciones de las puntuaciones de Gleason de pacientes con cáncer de próstata sometidos a prueba en la Universidad de Kioto con cada uno de los valores de concentración de PSA total (gráfico superior), valores de concentración de GalNAc-PSA (gráfico central) y valores de G-PSAD (gráfico inferior) en diagramas de columnas (ejemplo 3-1).
- 20 La figura 2B son gráficos que ilustran correlaciones de las puntuaciones de Gleason de los pacientes con próstata y pacientes con hiperplasia prostática sometidos a prueba en la Universidad de Hirosaki con cada uno de los valores de PSA total (gráfico superior), GalNAc-PSA (gráfico central) y G-PSAD (gráfico inferior) en diagramas de columnas (ejemplo 3-2).
- 25 La figura 3 son gráficos que ilustran correlaciones de un grupo bajo (grupo de riesgo bajo), un grupo intermedio (grupo de riesgo intermedio) y un grupo alto (grupo de riesgo alto) según la clasificación de D'amico sometidos a prueba en la Universidad de Hirosaki con cada uno de los valores de PSA total (gráfico superior), GalNAc-PSA (gráfico central) y G-PSAD (gráfico inferior) en diagramas de columnas.
- La figura 4 es un ejemplo de un diagrama de configuración según un sistema de adquisición de información auxiliar de la presente invención.
- 30 La figura 5 es un diagrama de flujo que ilustra un aspecto del sistema de adquisición de información auxiliar de la presente invención.

Descripción de realizaciones

- 35 En un "método para adquirir información auxiliar" de la presente invención, puede obtenerse información auxiliar, usada como referencia para ayudar a un diagnóstico o tratamiento de cáncer de próstata, calculando un valor (densidad de G-PSA (G-PSAD)) de concentración de GalNAc-PSA por volumen de próstata.
- 40 Específicamente, tal como se describió anteriormente, la "información auxiliar" de la presente invención puede consultarse en el diagnóstico de cáncer de próstata. Además, la "información auxiliar" de la presente invención puede consultarse en el procedimiento de ayudar y tratar en el diagnóstico de malignidad de cáncer en un paciente para el que se ha realizado un diagnóstico definitivo. Por ejemplo, en el caso de determinar si el tratamiento (terapia de monitorización, tratamiento farmacológico, tratamiento por radiación o similar) realizado en un paciente con un diagnóstico confirmado de cáncer de próstata es eficaz o similares, es posible determinar la exacerbación, remisión, recidiva o similares del cáncer de manera más precisa que una prueba de PSA consultando la "información auxiliar" de la presente invención.
- 45 <Método para adquirir información auxiliar>
- 50 El método para adquirir información auxiliar de la presente invención es un método para adquirir información auxiliar para ayudar a un diagnóstico o tratamiento de cáncer de próstata, e incluye las siguientes etapas (A), (B) y (C).
- Etapa (A): una etapa de adquirir un valor de concentración de un antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene un residuo de β -N-acetilgalactosamina en un extremo terminal no reductor de una cadena de azúcar contenido en una muestra derivada de un organismo vivo.
- 55 Etapa (B): una etapa de adquirir un valor de volumen de próstata del organismo vivo.
- Etapa (C): una etapa de dividir el valor de concentración del antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene el residuo de β -N-acetilgalactosamina en el extremo terminal no reductor de la cadena de azúcar, contenido en la muestra derivada del organismo vivo, entre el valor de volumen de la próstata del organismo vivo para calcular un valor (densidad de G-PSA (G-PSAD)) de la concentración del GalNAc-PSA por volumen de próstata.
- 60

65

<Etapa (A)>

5 La etapa (A) en la presente invención es la etapa de adquirir el valor de concentración del antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene el residuo de β -N-acetilgalactosamina en el extremo terminal no reductor de la cadena de azúcar contenido en la muestra derivada del organismo vivo, en la que la etapa (A) es una etapa de adquirir el valor de concentración del GalNAc-PSA mediante una interacción entre una molécula que tiene una afinidad por el residuo de β -N-acetilgalactosamina y el GalNAc-PSA.

10 El organismo vivo no está particularmente limitado, pero normalmente es un ser humano, particularmente un ser humano que se sospecha que tiene cáncer de próstata. Los ejemplos de la muestra derivada del organismo vivo incluyen una muestra líquida que puede extraerse mediante un método no invasivo o mínimamente invasivo, tal como sangre, orina y ascitis extraída del organismo vivo. Un suero preparado a partir de sangre completa que se ha tratado con anticoagulante o plasma a partir del cual se han retirado componentes sólidos tales como células sanguíneas mediante cualquier método, tal como centrifugación, es adecuado como muestra en la presente invención. Además, la muestra puede ser sólida o semisólida (viscosa). En tal caso, también puede usarse una preparada como líquido que tiene una viscosidad apropiada mediante un método o diluyente conocido.

15 La cantidad de la muestra usada en la presente invención no está particularmente limitada, pero puede establecerse de manera arbitraria dependiendo de un método para medir la muestra, y es preferiblemente de 5 μ l o más y 20 1.000 μ l o menos en general.

<GalNAc-PSA>

25 En la presente memoria descriptiva, GalNAc-PSA indica un antígeno específico de próstata que tiene un residuo de β -N-acetilgalactosamina (GalNAc residuo) en un extremo terminal no reductor de una cadena de azúcar. Es decir, cualquier antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene un residuo de β -N-acetilgalactosamina (GalNAc) en un extremo terminal no reductor de una cadena de azúcar en PSA contenido en la muestra derivada del organismo vivo se incluye en "GalNAc-PSA" sin limitarse particularmente dado que, por ejemplo, o bien PSA que tiene un residuo de N-acetil-D-galactosamina- β 1-4N-acetilglucosamina (denominado a continuación en el presente documento LacdiNAc) (denominado a continuación en el presente documento LacdiNAc-PSA) o bien PSA que tiene un residuo de β -N-acetilgalactosamina-galactosamina (residuo de GalNAc-Gal) o residuo de β -N-acetilgalactosamina-N-acetilglucosamina (residuo de GalNAc-GlcNAc (LacdiNAc)) tiene el residuo de GalNAc en el extremo terminal no reductor de la cadena de azúcar que se une al PSA.

35 Un método para medir un valor de concentración de GalNAc-PSA no está particularmente limitado, y pueden usarse diversos métodos de medición, tales como cromatografía en columna de afinidad, espectrometría de masas, inmunoensayo enzimático y espectroscopía de fluorescencia potenciada por campo de plasmón superficial (SPFS). Desde el punto de vista de precisión de un valor de concentración medido, es preferible usar la espectroscopía de fluorescencia potenciada por campo de plasmón superficial.

40 Un ejemplo específico del mismo es un método de hacer que una muestra reaccione con un anticuerpo anti-PSA inmovilizado sobre una superficie de un sensor de SPFS y hacer además que GalNAc-PSA unido específicamente al anticuerpo anti-PSA reaccione con una molécula marcada con fluorescencia que se une específicamente a un residuo de GalNAc para producir un complejo de tipo sándwich que consiste en (anticuerpo anti-PSA)...(GalNAc-PSA)...(molécula marcada con fluorescencia que se une específicamente al residuo de GalNAc) ("..." indica una reacción antígeno-anticuerpo o una reacción lectina-glicoproteína), y medir la intensidad de la fluorescencia usada para marcar mediante SPFS.

45 La molécula marcada con fluorescencia que se une específicamente al residuo de GalNAc no está particularmente limitada, y ejemplos de la misma incluyen una lectina marcada con fluorescencia que se une específicamente a GalNAc, un anticuerpo anti-GalNAc marcado con fluorescencia y similares. Como anticuerpo anti-GalNAc marcado con fluorescencia, puede usarse un anticuerpo anti- β -N-acetilgalactosamina, que es un anticuerpo que tiene una parte o la totalidad de GalNAc como epítipo.

50 El "anticuerpo anti-PSA" también puede producirse mediante un método general, o puede adquirirse uno comercialmente disponible. Desde el punto de vista de estabilidad de la medición, es preferible usar un anticuerpo monoclonal en vez de un anticuerpo policlonal. Además, es preferible un anticuerpo que tiene una porción de proteína como epítipo en vez de una cadena de azúcar de PSA para no evitar que la molécula marcada con fluorescencia que se une específicamente a un residuo de azúcar específico (β -GalNAc en la presente invención) en una cadena de azúcar se una al residuo de azúcar.

55 Las lectinas que se unen específicamente a GalNAc son económicas y tienen una estabilidad excelente y, por tanto, son preferibles como molécula que tiene una afinidad por GalNAc, y puede usarse cualquier lectina siempre que la lectina tenga una afinidad específica suficientemente fuerte por GalNAc. Específicamente, pueden mostrarse a modo de ejemplo lectinas tales como lectina de *Wisteria floribunda* (WFA), aglutinina de soja (SBA), lectina de *Vicia Villosa* (VVL) y aglutinina II de *Trichosanthes japonica* (TJA-II), y pueden separarse (extraerse) a partir de organismos de

los que se derivan las lectinas, respectivamente, por ejemplo, semillas mediante un método tal como cromatografía de afinidad y purificarse, o pueden obtenerse productos comercialmente disponibles.

5 Marcadores fluorescentes para la lectina y el anticuerpo anti-GalNAc que se unen específicamente a GalNAc pueden producirse uniendo una sustancia fluorescente deseada usando una técnica general. En ese caso, también puede usarse un kit de marcaje de sustancia fluorescente comercialmente disponible o similar. La sustancia fluorescente usada para el marcaje fluorescente de la lectina y el anticuerpo puede seleccionarse de manera apropiada de colorantes fluorescentes capaces de emitir fluorescencia apropiada según un propósito deseado.

10 <Etapa (B)>

La etapa (B) en la presente invención es la etapa de calcular el valor de volumen de la próstata del organismo vivo. El valor de volumen puede obtenerse directamente mediante un método tal como palpación, cateterización, endoscopia, medición de presión uretral, una exploración radiológica y exploración por TAC, o puede calcularse a partir de una fórmula conocida mediante un método tal como una exploración por IRM, ecografía transrectal, exploración radial transrectal y exploración sectorial transabdominal.

20 Las etapas (A) o (B) pueden realizarse de manera continua, simultánea o independiente mediante un dispositivo u operario independiente. En el caso de realizarse de manera independiente, puede realizarse la etapa (A) en primer lugar, o puede realizarse la etapa (B) en primer lugar. Por tanto, el valor de concentración de GalNAc-PSA y valor de volumen de próstata adquiridos pueden usarse en la siguiente etapa (C) tanto si se adquieren de manera simultánea o continua como si se adquieren de manera independiente siempre que se deriven del mismo organismo vivo.

25 <Etapa (C)>

La etapa (C) en la presente invención es la etapa de dividir el valor de concentración del antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene el residuo de β -N-acetilgalactosamina en el extremo terminal no reductor de la cadena de azúcar, contenido en la muestra derivada del organismo vivo, entre el valor de volumen de la próstata del organismo vivo para calcular el valor (densidad de G-PSA: densidad de GalNAc-PSA (G-PSAD)) de la concentración del GalNAc-PSA por volumen de próstata.

Tal como se describió anteriormente, "GalNAc-PSA" no está particularmente limitado siempre que sea PSA en el que el residuo de GalNAc está unido al extremo terminal de PSA.

35 Como unidad del valor de concentración de "GalNAc-PSA", no hay ninguna unidad particular tal como una unidad básica del SI definida en la unidad internacional. Por ejemplo, puede usarse la siguiente "U (unidad)/ml" como unidad, y "U (unidad)/ml" se establece basándose en los siguientes criterios en la presente memoria descriptiva, pero pueden usarse otros valores de referencia para establecer "U (unidad)/ml".

40 En la presente memoria descriptiva, se disolvió una proteína de PSA que tiene una cadena de azúcar con la que reacciona lectina de WFA como antígeno patrón en una disolución de tampón, se preparó una disolución de antígeno patrón para tener una concentración de 1 ng/ml usando un método de absorción (medida a longitudes de onda de 260 nm y 280 nm usando un espectrofotómetro U-3900 o similar), inmunoensayo (kit de prueba de PSA) o similar, y la concentración de GalNAc-PSA correspondiente a una señal detectada en el momento de medir la disolución de antígeno patrón en las mismas condiciones que el método usado para la muestra se estableció a 1 U (unidad)/ml.

50 Obsérvese que la mayoría de las proteínas antigénicas son sustancias patrón certificadas por instituciones públicas nacionales e internacionales tales como el National Metrology Institute of Japan (NMIJ) y el National Institute of Standards and Technology (NIST). Sin embargo, la unidad de concentración se establece con frecuencia basándose en el criterio o valor numérico original tal como se describió anteriormente en un antígeno en el que no existe tal sustancia patrón (por ejemplo, GalNAc-PSA en la presente invención).

55 Como otro ajuste, un valor numérico, obtenido convirtiendo una señal de fluorescencia (la unidad es un recuento o dígito), obtenida a partir de un detector (tubo fotomultiplicador o fotodiodo) en el que una disolución de antígeno patrón preparada para tener una determinada concentración se proporciona en un dispositivo de SPFS producido mediante un método conocido en condiciones de reacción arbitrarias, con un método predeterminado también puede establecerse como "U/ml". En este momento, un dispositivo ajustado de manera apropiada según condiciones tales como un antígeno que va a usarse puede usarse como dispositivo de SPFS.

60 Como aún otro ajuste, se miden muestras con un dispositivo deseado en cada institución para aproximadamente 1000 sujetos sanos, un valor de medición al que se ajusta el 95 % o más de los valores numéricos de las personas sanas se establece como valor de referencia en un gráfico de distribución o similar creado a partir de los valores de medición obtenidos (por ejemplo, intensidad de fluorescencia detectada cuando se usa el método de SPFS), y es posible establecer un valor de concentración de GalNAc-PSA correspondiente a la concentración de una disolución de antígeno patrón con la que se obtiene el mismo valor de medición que el valor de referencia, como "1 U/ml".

Como unidad de volumen puede usarse, por ejemplo, cm^3 , cc o ml, y puede usarse, por ejemplo, g/cm^3 , g/ml, g/cc o similares como unidad de densidad.

5 Es decir, una unidad del valor de G-PSAD (valor de concentración de GalNAc-PSA por volumen de próstata: densidad de G-PSA) no está particularmente limitada, pero puede adoptarse, por ejemplo, $\text{U}/\text{ml}/\text{cm}^3$.

10 El valor de concentración de GalNAc-PSA y el valor de volumen de la próstata del organismo vivo usados en la etapa (C) pueden obtenerse en las etapas (A) y (B), respectivamente. En la presente invención, la etapa (A), la etapa (B) y la etapa (C) pueden realizarse por la misma institución, la etapa (A), la etapa (B) y la etapa (C) pueden realizarse por instituciones diferentes, o dos etapas de las etapas anteriores pueden realizarse en la misma institución y la etapa restante puede realizarse en otra institución. Además, la etapa (A) puede realizarse por el propio sujeto.

15 Por ejemplo, el valor de G-PSAD puede obtenerse realizando la etapa (C) por una institución de investigación o una institución de evaluación a la que se le han enviado como datos el valor de concentración de GalNAc-PSA obtenido en la etapa (A) realizada por el sujeto y el valor de volumen de la próstata del organismo vivo obtenido en la etapa (B) realizada por un técnico o similar en el hospital.

20 <Etapa (D)>

25 Una etapa (D) en la presente invención es una etapa de clasificar el valor de G-PSAD calculado mediante la etapa (C) en dos o más grupos según la magnitud del mismo. El número de grupos que van a clasificarse no está particularmente limitado, pero es preferiblemente de dos o tres grupos, y de manera particularmente preferible es de tres grupos desde el punto de vista de facilidad de la de evaluación o análisis o desde el punto de vista de determinar un método de tratamiento según la malignidad.

[Umbral 1]

30 En el método para adquirir información auxiliar para ayudar al diagnóstico o tratamiento de cáncer de próstata de la presente invención, es preferible establecer un umbral (valor de corte) para G-PSAD con el fin de usar el valor de G-PSAD obtenido de manera más eficaz como información auxiliar para ayudar al diagnóstico o tratamiento. Por ejemplo, es preferible comparar el valor de G-PSAD calculado de un sujeto (paciente) con el umbral y clasificar al sujeto (paciente) en dos o más grupos según la magnitud en la etapa (D).

35 El umbral puede establecerse de la misma manera que un umbral para un marcador de diagnóstico o marcador de tumor, por ejemplo, usando un método general similar a un método de estimación o método de adquisición de información conocido basándose en el valor de concentración de GalNAc-PSA (G-PSAD) por volumen de próstata obtenido en la etapa (C).

40 Cuando se establece el umbral, es preferible examinar la correlación entre el valor de G-PSAD y cáncer de próstata para crear una base de datos por adelantado, y establecer el umbral desde el punto de vista de la sensibilidad (porcentaje de sujetos con cáncer de próstata correctamente determinados como "positivos" (%)) y especificidad (porcentaje de sujetos sin cáncer de próstata correctamente determinados como "negativos" (%)) basándose en la base de datos.

45 Por ejemplo, puede concebirse preparar una base de datos que registra valores de concentración de GalNAc-PSA, volúmenes de próstata y valores de G-PSAD contenidos en las muestras respectivas (por ejemplo, sueros) de una pluralidad de pacientes con cáncer de próstata (preferiblemente pacientes con diversos estadios de cáncer de próstata) y una pluralidad de personas a las que se les ha diagnosticado que no tienen cáncer de próstata (personas sanas y/o pacientes con hiperplasia prostática).

50 En general, a partir de la base de datos se entiende que la posibilidad de cáncer de próstata es alta a medida que aumenta el valor de G-PSAD. Es posible establecer el umbral al que puede estimarse la precisión deseada (sensibilidad, especificidad) creando un diagrama de cajas o una curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) basándose en los valores de G-PSAD de los pacientes o sujetos respectivos y si a los pacientes o sujetos se les ha diagnosticado cáncer de próstata.

55 La sensibilidad y especificidad varían dependiendo de una posición en la que se establece el umbral.

60 Por ejemplo, si el umbral se establece para ser inferior, la sensibilidad aumenta (disminuyen los falsos negativos), pero aumentan los falsos positivos de modo que la especificidad disminuye. Por ejemplo, cuando se desea no omitir un paciente afectado como en un reconocimiento médico, puede establecerse el umbral para que sea bajo de esta manera.

65

- 5 A la inversa, si el umbral se establece para ser superior, la especificidad aumenta (disminuyen los falsos positivos), pero la sensibilidad disminuye. El umbral puede establecerse para ser superior de esta manera, por ejemplo, cuando es preferible hallar un sujeto que tiene una alta probabilidad de ser positivo (estar afectado) para sujetos en los que la presencia o ausencia de enfermedad es difícil de determinar en un diagnóstico preliminar midiendo únicamente el PSA total.
- 10 Cuando se lleva a cabo la presente invención, resulta ideal establecer, como umbral, un valor que hace que la proporción de personas con cáncer de próstata incluidas en un intervalo en el que el valor de G-PSAD supera el umbral sea lo más alta posible (es decir, tiene alta sensibilidad) y permite que las personas sin cáncer de próstata no se incluyan en el intervalo en la medida de lo posible (es decir, tiene alta especificidad) con el fin de ayudar a una determinación positiva (es decir, determinación de que el cáncer de próstata está presente) de que el sujeto tiene cáncer de próstata.
- 15 Por el contrario, como umbral para ayudar a una determinación negativa referente a cáncer de próstata (es decir, determinación de que el cáncer de próstata está ausente), resulta ideal establecer, como umbral, un valor que hace que la proporción de personas con cáncer de próstata incluidas en un intervalo en el que el valor de G-PSAD está por debajo del umbral sea lo más baja posible y permite incluir pacientes sin cáncer de próstata en el intervalo en la medida de lo posible.
- 20 Específicamente, cuando la unidad del valor de G-PSAD se expresa en U/ml/cm³, es preferible establecer un umbral que puede usarse como información para ayudar al diagnóstico positivo de que un sujeto tiene cáncer de próstata (es decir, determinación de que el sujeto es un paciente con cáncer de próstata) a de 0,00146 a 0,0048 U/ml/cm³. Además, cuando se prioriza la sensibilidad con respecto a la especificidad para evitar las omisiones (es decir, cuando se desea establecer la sensibilidad al 90 % o más y la especificidad al 78 % o menos), es preferible establecer el umbral a de 0,00146 a 0,00212 U/ml/cm³. Por otro lado, es preferible establecer un umbral a 0,00273 U/ml/cm³ o más cuando se da prioridad a la especificidad (es decir, cuando se desea establecer la sensibilidad al 80 % o menos y la especificidad al 86 % o más) desde el punto de vista de extraer con seguridad paciente con cáncer de próstata.
- 25
- 30 A la inversa, es preferible establecer un umbral que puede usarse como información para ayudar en un diagnóstico negativo referente a si un sujeto tiene cáncer de próstata (es decir, determinación de que el sujeto no tiene cáncer de próstata) a 0,00146 U/ml/cm³ o menos.
- 35 Además, es preferible establecer un umbral a de 0,00146 a 0,00324 U/ml/cm³ cuando el propósito es obtener información auxiliar que se consulta para diagnosticar que la probabilidad de cáncer de próstata es baja pero se requiere una observación de seguimiento, referente a la incidencia de cáncer de próstata (es decir, cuando se desea establecer la sensibilidad al 70 % o más y la especificidad al 89 % o menos).
- 40 Es posible adquirir la información auxiliar que puede consultarse para ayudar al diagnóstico de que, por ejemplo, un paciente con cáncer de próstata del que se ha extraído una muestra tiene cáncer de próstata con una probabilidad predeterminada (sensibilidad y especificidad) si el valor de G-PSAD es igual a o mayor que el umbral establecido o de que un paciente no tiene cáncer de próstata con una probabilidad predeterminada si el valor de G-PSAD es menor que el umbral.
- 45 Cuando se cambia el umbral, la sensibilidad y la especificidad cambian en tándem y, por tanto, es deseable realizar un ajuste (optimización) de tal manera que ambas se equilibren. A medida que aumenta el número de muestras, que es la población de datos de medición, es posible establecer un umbral más fiable.
- 50 [Umbral 2]
- 55 Además, es posible adquirir información auxiliar que se consulta cuando se diagnostica la malignidad de cáncer en un paciente con cáncer de próstata de manera similar creando una base de datos. La "malignidad" a la que se hace referencia en este caso puede basarse en la puntuación de Gleason descrita anteriormente, puede basarse en una clasificación de riesgo tal como la clasificación de D'amico o puede proporcionarse con un criterio deseado.
- 60 Por ejemplo, cuando se usa la puntuación de Gleason como criterio de evaluación para la "malignidad", es preferible considerar la puntuación de Gleason de 7 o superior (3+4 o 4+3 o superior) o (4+3 o superior) como "malignidad alta", pero pueden considerarse otros valores, tales como la puntuación de Gleason de 6 o superior (3+3), como "malignidad alta". Además, cuando se evalúa la "malignidad" usando otros criterios, por ejemplo, un valor de concentración de PSA total mayor de 10 ng/ml puede considerarse como "malignidad alta", o un estadio T2b o superior en la clasificación de TNM puede considerarse como "malignidad alta".
- 65 En este caso, es preferible crear una base de datos examinando la correlación entre el valor de G-PSAD y la malignidad de cáncer de próstata por adelantado y establecer un umbral basándose en la base de datos cuando se establece el umbral.

Por ejemplo, puede concebirse preparar una base de datos que registra valores de concentración de GalNAc-PSA, volúmenes de próstata y valores de G-PSAD contenidos en las muestras respectivas (por ejemplo, sueros) tomadas de una pluralidad de pacientes con cáncer de próstata (preferiblemente pacientes con cáncer de próstata de diversos grados de malignidad).

5 En general, a partir de la base de datos se entiende que la malignidad de cáncer de próstata es alta a medida que aumenta el valor de G-PSAD. Es posible establecer un umbral con el que puede realizarse la estimación con la precisión deseada (sensibilidad y especificidad) creando un diagrama de cajas basándose en el valor de G-PSAD de cada paciente y la malignidad del paciente. Por ejemplo, cuando se usa la puntuación de Gleason como malignidad tal como se describió anteriormente, es posible establecer el umbral con el que puede realizarse la estimación con la precisión deseada (sensibilidad y especificidad) creando el diagrama de cajas basándose en los valores de G-PSAD de los pacientes respectivos y las puntuaciones de Gleason respectivas de los mismos.

10 Es preferible establecer un umbral, que puede usarse como información para ayudar a un diagnóstico positivo de que un paciente tiene cáncer de próstata y la malignidad del cáncer de próstata es alta (determinación de que es probable que el cáncer de próstata tenga una alta malignidad que requiere tratamiento), a $0,00408 \text{ U/ml/cm}^3$ o más.

15 A la inversa, es preferible establecer un umbral, que puede usarse como información para ayudar a un diagnóstico positivo de que un paciente tiene cáncer de próstata pero la malignidad del cáncer de próstata es relativamente baja (determinación de que la malignidad no es tan alta como para que el cáncer de próstata requiera un tratamiento inmediato, es decir, la probabilidad de tener una malignidad cubierta suficientemente mediante observación de seguimiento del progreso (exacerbación o similar) de cáncer es alta), a $0,00321 \text{ U/ml/cm}^3$ o menos.

20 Por ejemplo, es posible adquirir la información auxiliar que puede consultarse para ayudar al diagnóstico de que es probable que el cáncer de próstata en un paciente sea altamente maligno con una probabilidad predeterminada (sensibilidad y especificidad) si un valor de G-PSAD en un paciente con cáncer de próstata está por encima del umbral establecido, o de que la probabilidad de tener una baja malignidad es alta si el valor de G-PSAD es menor que el umbral.

25 La sensibilidad y la especificidad cambian en tándem cuando se cambia el umbral de manera similar al umbral relacionado con la presencia o ausencia de cáncer de próstata y, por tanto, es deseable realizar un ajuste (optimización) de tal manera que ambas se equilibren. A medida que aumenta el número de muestras (número de pacientes), que es la población de datos de medición, es posible establecer un umbral más fiable.

30 <Etapa (α)>

Una etapa (α) en la presente invención es una etapa de medir un valor de concentración de un antígeno específico de próstata total (PSA total) contenido en una muestra derivada de un organismo vivo, y es la etapa realizada usando la misma muestra que la muestra realizada en las etapas (A) a (C).

35 En la presente invención, el valor de concentración de antígeno específico de próstata total (PSA total) contenido en la muestra derivada del organismo vivo es preferiblemente de más de 0 y 100 ng/ml o menos, y es más preferiblemente de 2 a 20 ng/ml desde el punto de vista como criterio para la selección de pacientes. Específicamente, el valor de concentración de PSA total adopta con frecuencia un valor de 2 a 20 ng/ml incluso para pacientes con enfermedad prostática benigna (hiperplasia prostática), que se necesita distinguir de los pacientes con cáncer de próstata, es decir, con frecuencia se superpone con un valor de PSA total de pacientes con cáncer de próstata en este intervalo. Por tanto, puede decirse que la utilidad de la información auxiliar obtenida calculando el valor de G-PSAD es la mejor para pacientes con el valor de concentración de PSA total de 2 a 20 ng/ml, que puede decirse que es una región en la que es más difícil distinguir entre los pacientes con cáncer de próstata y pacientes con enfermedades de próstata benignas.

40 Además, el PSA total puede usarse para establecer el umbral, configurado para adquirir la información auxiliar que puede consultarse para ayudar al diagnóstico o tratamiento de cáncer de próstata de la presente invención, tal como se describió anteriormente.

45 <Sistema de adquisición>

Un sistema de adquisición de información auxiliar según una realización de la presente invención es un sistema configurado para adquirir información auxiliar, y es el sistema que incluye un dispositivo de entrada y un dispositivo de procesamiento de información.

50 El dispositivo de entrada es un dispositivo configurado para introducir información para adquirir información auxiliar según la presente invención. Los ejemplos de la información incluyen un valor de concentración de GalNAc-PSA y un valor de volumen de próstata de un organismo vivo, y pueden incluir además un valor de concentración de PSA total y un valor numérico de la puntuación de Gleason.

Por ejemplo, el dispositivo de entrada es un dispositivo de recepción que recibe el valor de concentración de GalNAc-PSA o el valor de volumen de la próstata del organismo vivo como datos digitales. Además, el dispositivo de entrada puede ser unos medios de entrada que introducen directamente el valor de concentración de GalNAc-PSA o el valor de volumen de la próstata del organismo vivo, por ejemplo, un teclado, un ratón o un panel táctil. Cuando el valor de concentración de GalNAc-PSA se mide mediante otro dispositivo independiente, es preferible proporcionar el dispositivo de recepción capaz de recibir el valor como datos digitales a partir del dispositivo.

Además, el sistema de adquisición de información auxiliar según la realización de la presente invención puede incluir un dispositivo capaz de medir el valor de concentración de GalNAc-PSA, y preferiblemente incluye un dispositivo de SPFS y un detector que puede usarse en correspondencia con el dispositivo, por ejemplo.

El dispositivo de procesamiento de información es un dispositivo que recibe información adquirida por el dispositivo de entrada y adquiere información auxiliar según la presente invención basándose en la información. Normalmente, el dispositivo de procesamiento de información es un dispositivo que calcula un valor (densidad de G-PSA (G-PSAD)) de concentración de GalNAc-PSA por unidad de volumen de próstata calculando un valor obtenido dividiendo el valor de concentración de GalNAc-PSA introducido entre el valor de volumen de próstata, y analiza la información según se necesite. La información procesada por el dispositivo de procesamiento de información se convierte preferiblemente como datos digitales, puede someterse a procesamiento aritmético mediante unos medios conocidos o puede procesarse adicionalmente para dar un gráfico o diagrama.

Es preferible que el dispositivo de procesamiento de información incluya un dispositivo de almacenamiento de información configurado para almacenar información a lo largo del tiempo. Por ejemplo, es posible observar la cantidad de cambio de un valor de medición a lo largo del tiempo para una determinada muestra y una tasa, una fluctuación o similar del cambio almacenando datos asociando datos básicos, tales como una edad, un peso, historial de exploración y la cantidad de cambio en cada información con información auxiliar obtenida en cada punto de tiempo para un sujeto a partir del dispositivo de entrada o similar en una pluralidad de puntos de medición. Además, es posible realizar un análisis arbitrario basándose en los elementos de información anteriores, por ejemplo, creación de una curva ROC, medición de AUC o determinación de un umbral basándose en esos parámetros.

(Programa de adquisición)

Un programa de la presente invención describe instrucciones (procesos) para el sistema de adquisición de la presente invención, e indica un programa de sistema que controla cada parte del sistema de adquisición y procesa datos con el fin de ejecutar el procesamiento o análisis de información mediante una unidad central de procesamiento (CPU) de un ordenador.

El programa puede estar almacenado en el dispositivo de procesamiento de información o puede estar grabado en otros medios de grabación legibles por ordenador, tales como cintas magnéticas (tales como un almacenamiento de datos digital (DDS)), discos magnéticos (tales como una unidad de disco duro (HDD) y un disco flexible (FD)), discos ópticos (tales como un disco compacto (CD), un disco versátil digital (DVD) y un disco Blu-ray (BD)), discos magnetoópticos (MO), memorias flash (una unidad de estado sólido (SSD)), tarjetas de memoria, memorias USB o similares, o puede proporcionarse de manera independiente.

Ejemplos

A continuación, se describirá la presente invención en más detalle con referencia a ejemplos experimentales, pero la presente invención no se limita a los mismos.

[Ejemplo de producción 1]

<Producción de sensor de excitación de plasmón>

Se sometió un sustrato transparente de prisma trapezoidal realizado de resina a lavado con plasma para formar una película delgada de oro en un lado del sustrato mediante un método de pulverización. El grosor de la película delgada de oro era de 44 a 52 nm.

Se sumergió el sustrato que tenía la película delgada de oro formada sobre el mismo de esta manera en una disolución de etanol que contenía 1 mM de 10-carboxi-1-decanotiol durante 20 minutos o más para formar una monocapa autoensamblada (SAM) formada por 10-carboxi-1-decanotiol sobre la superficie de la película delgada de oro. Se retiró el sustrato de esta disolución, se lavó con etanol e isopropanol y después se secó usando una pistola de aire.

Se dejó caer una mezcla, obtenida mezclando 25 mM de solución salina tamponada con MES, que contiene 0,5 mM de N-hidroxisuccinimida (NHS), 0,5 mM de carbodiimida soluble en agua (WSC) y 1 mg/ml de carboximetil-dextrano (CMD) (Meito Sangyo Co., Ltd.; CMD-500-0614: peso molecular promedio de 500.000, grado de sustitución de 0,51),

y 10 mM de disolución de NaCl (pH 6,0), cada uno en 0,8 ml, en el sustrato secado para provocar una reacción durante 20 minutos, formando de ese modo una película de CMD sobre la SAM sobre el sustrato. Además, se colocó un material de sellado que tenía un grosor de 100 µm sobre la película de CMD para formar una trayectoria de flujo que tenía una altura de 100 µm, produciendo de ese modo un sensor de excitación de plasmón.

5

[Ejemplo de producción 2]

<Preparación de sustrato con anticuerpo monoclonal anti-PSA inmovilizado>

10 Se lavó una superficie de un sensor de excitación de plasmón preparado en el ejemplo de producción 1 con solución salina tamponada con MES para equilibrar la superficie del sensor de excitación de plasmón.

15 Posteriormente, se hicieron reaccionar 5 ml de solución salina tamponada con MES que contenía 50 mM de N-hidroxisuccinimida (NHS) y 100 mM de carbodiimida soluble en agua (WSC) sobre la superficie del sensor de excitación de plasmón durante 20 minutos. Además, se hicieron reaccionar 20 µl de anticuerpo monoclonal anti-PSA disolución (Mikuri Immunology Research Institute Co., Ltd.; 50 µg/ml) durante 30 minutos para unir el anticuerpo a CMD sobre el sensor de excitación de plasmón, preparando de ese modo un producto resultante que tenía una película de CMD con anticuerpo monoclonal anti-PSA inmovilizado (denominada región de medición) sobre el sensor de excitación de plasmón.

20

Después, se realizó el bloqueo durante 10 minutos usando solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía el 1 % en peso de albúmina sérica bovina (BSA) con el fin de realizar un tratamiento de prevención de adsorción no específica en la trayectoria de flujo.

25 [Ejemplo de producción 3]

<Producción de lectina marcada con fluorescencia (WFA marcada con Alexa Fluor (marca registrada) 647)>

30 Se usaron lectina de *Wisteria floribunda* (WFA: VECTOR Laboratories Inc.: L-1350) equivalente a 100 µg y un kit de marcaje con sustancia fluorescente "kit de marcaje con proteína Alexa Fluor (marca registrada) 647" (Thermo Fisher Scientific Co., Ltd.) para producir WFA marcada con Alexa Fluor (marca registrada) 647 (denominada a continuación en el presente documento lectina marcada con fluorescencia en el presente ejemplo experimental) mediante el siguiente método.

35 Se mezcló la WFA anterior con 0,1 M de bicarbonato de sodio y colorante reactivo de Alexa Fluor 647 incluido en el kit anterior y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se sometió el producto resultante a cromatografía de filtración en gel y ultrafiltración para retirar impurezas tales como colorante reactivo de Alexa Fluor 647, que no se usaron para el marcaje, obteniendo de ese modo una lectina de WFA marcada con fluorescencia. Después, se midió la absorbancia para cuantificar la concentración de la lectina marcada con fluorescencia.

40

[Ejemplo experimental 1-1]

45 En la Universidad de Kioto, una corporación universitaria nacional, se realizó la verificación para sueros de 160 casos de pacientes con cáncer de próstata diagnosticados mediante biopsias con aguja de próstata y 51 casos de pacientes con hiperplasia prostática (total: 211 casos). Se determinó el diagnóstico histopatológico de cada paciente mediante la puntuación de Gleason.

50 La tabla 1 muestra valores de concentración de PSA total, valores de GalNAc-PSA (LacdiNAc-PSA), valores (G-PSAD) de GalNAc-PSA por volumen de próstata y las puntuaciones de Gleason en cada grupo de pacientes.

55 Obsérvese que 211 personas que se consideran como antecedentes de pacientes tienen el PSA total de 2 a 20 ng/ml y representan el número de sujetos que se han sometido a biopsias con aguja, de los cuales 160 personas (75,8 %) se diagnosticaron como pacientes con cáncer de próstata y 51 personas (24,2 %) se diagnosticaron con hiperplasia prostática.

60 De cada grupo, se midieron y se calcularon una concentración de PSA total (ng/ml), una concentración de GalNAc-PSA (U/ml) y un valor de G-PSAD (U/ml/cm³), y los valores numéricos respectivos se ilustran en la columna superior de la siguiente tabla 1.

60

Además, 144 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata se sometieron a prostatectomía radical. Se clasificaron las puntuaciones de Gleason en tejidos de cáncer de próstata resecados. El número de pacientes (número de muestras) correspondientes a cada puntuación se ilustra en la columna inferior de la tabla 1.

65

[Tabla 1]

Antecedentes de pacientes	Paciente con cáncer de próstata (n = 160)	Paciente con hiperplasia prostática (n = 51)	Valor de P
n = 211	mediana (intervalo)	mediana (intervalo)	
PSA total (ng/ml)	7,59 (0,86-4076)	6,51 (0,95-18,5)	0,0723
GalNAc-PS (U/ml)	0,149 (0,019-53,609)	0,083 (0,025-0,225)	<0,0001
Volumen de próstata (cm ³)	27,0 (8,60-77,0)	30,5 (8,00-120)	<0,0001
PSA-GiD (U/ml/cm ³)	0,00509 (0,00066-1,787)	0,00154 (0,00027-0,0064)	<0,0001
Puntuación de Gleason	n = 144		
6 (3+3)	20		
7 (3+4)	68		
7 (4+3)	38		
8 (4+4)	9		
8 (3+5)	4		
9 (4+5)	5		

5 Se cuantificó el valor de concentración de PSA total según el manual usando el kit de antígeno específico de próstata "Total PSA Abbott" y el sistema "ARCHITECT Analyzer i1000SR" (cada uno de los cuales se fabrica por Abbott Japan Co., Ltd.).

10 Se realizó la cuantificación de GalNAc-PSA mediante el siguiente método usando un elemento de medición de SPFS de tipo de trayectoria de flujo dotado del sustrato con anticuerpo monoclonal anti-PSA inmovilizado preparado en los ejemplos de producción 1 y 2 y la WFA marcada con fluorescencia preparada en el ejemplo de producción 3.

15 Se añadieron 100 µl de una disolución diluida a 20 µl de una muestra de suero y se agitó bien la mezcla en un tubo para preparar una disolución mixta. Se hicieron circular 100 µl de esta disolución mixta y se enviaron a la trayectoria de flujo del elemento de medición de SPFS de tipo de trayectoria de flujo para reaccionar con la región de medición en el elemento de medición durante 30 minutos. Después, se envió TBS (TBS-T) que contenía el 0,05 % en peso de Tween (marca registrada) 20 y se lavó durante 3 minutos. Posteriormente, se hicieron circular 100 µl de la disolución de WFA marcada con Alexa Fluor 647 (concentración de WFA: 10 µg/ml) preparada en el ejemplo de producción 3 y se enviaron a la trayectoria de flujo para reaccionar con la región de medición durante 10 minutos. Después, se envió de nuevo TBS-T y se lavó durante 5 minutos. Además, en un estado en el que la trayectoria de flujo estaba llena con TBS-T, se emitió luz de excitación de Alexa Fluor 647 usando un haz de láser que tenía una longitud de onda de 647 nm, y se midió la intensidad de fluorescencia medida (señal de fluorescencia).

25 Se convirtió la intensidad de fluorescencia medida de cada muestra de prueba en un valor de concentración de GalNAc-PSA basándose en una curva de calibración preparada usando una muestra de prueba que tenía un valor de GalNAc-PSA conocido.

30 Con respecto a la información de volumen de próstata, se midió un volumen de próstata mediante ecografía transrectal (TRUS) usando un dispositivo tal como el dispositivo Aloka prosound alpha7 (Hitachi, Ltd.), que es un dispositivo de diagnóstico por ultrasonidos, u obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) usando un dispositivo tal como Signa HDx (GE Healthcare) que es un dispositivo de IRM de alta calidad en 3D. Se calculó el valor (G-PSAD) de GalNAc-PSA por volumen de próstata dividiendo el valor de concentración de GalNAc-PSA entre el volumen de próstata medido.

35 <Resultados y discusiones>

40 Para los pacientes con cáncer de próstata y sujetos con hiperplasia prostática anteriormente descritos (cáncer de próstata: 145 casos, hiperplasia prostática: 47 casos), los valores de concentración de PSA total, los valores de concentración de GalNAc-PSA y los valores de G-PSAD se ilustran en diagramas de columnas (a la izquierda en la figura 1A). Además, se creó una curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) basándose en cada resultado (a la derecha en la figura 1A).

Se realizó el siguiente análisis basándose en los diagramas de columnas y las curvas ROC creadas basándose en los valores numéricos medidos.

45 Se midió el área bajo la curva (AUC) para cada grupo basándose en la curva ROC creada anteriormente. En general, se determina que el rendimiento de predicción y el rendimiento de diagnóstico para una enfermedad objetivo son altos a medida que el valor de AUC es alto.

50

El valor de AUC basado en la curva ROC creada basándose en el valor de G-PSAD calculado en la etapa (C) del método para adquirir información auxiliar de la presente invención era de 0,8948. Por otro lado, un valor de medición de AUC basado en un valor de concentración de PSA total convencional era de 0,5080, y un valor de medición de AUC basado en el valor de concentración de GalNAc-PSA por sí solo sin añadir la información de volumen de próstata era de 0,7704.

Se entiende que el rendimiento de diagnóstico usando el valor de G-PSAD muestra resultados claramente excelentes en comparación con el rendimiento de diagnóstico convencional basándose en los valores de concentración de PSA total y de GalNAc-PSA. Se dice que se realiza una prueba excelente cuando el valor de AUC de la curva ROC supera 0,8 como índice de rendimiento de diagnóstico general, pero el valor de AUC de la curva ROC usando el valor de G-PSAD supera en gran medida 0,8. Por tanto, se encontró que la prueba usando el valor de G-PSAD es extremadamente útil.

[Ejemplo experimental 1-2]

Se llevó a cabo un experimento similar al ejemplo experimental 1-1 en la Universidad de Hirosaki que es una corporación universitaria nacional. La tabla 2 muestra valores de concentración de PSA total, valores de concentración de GalNAc-PSA y valores de concentración de GalNAc-PSA por volumen de próstata (valores de G-PSAD) en cada grupo de pacientes, y las puntuaciones de Gleason y la clasificación de riesgo de D'Amico.

Obsérvese que 339 personas que se consideran como antecedentes de pacientes tienen el PSA total de 2 a 20 ng/ml y representan el número de sujetos que se han sometido a biopsias con aguja, de los cuales 150 personas (44,2 %) se diagnosticaron como pacientes con cáncer de próstata y 189 personas (55,8 %) se diagnosticaron con hiperplasia prostática. 134 personas que se habían sometido a clasificación de riesgo basándose en los resultados de biopsias con aguja o similares se clasificaron en un grupo de riesgo alto, un grupo de riesgo medio y un grupo de riesgo bajo basándose en la clasificación de riesgo de D'Amico, y los resultados de lo mismo se ilustran en la columna inferior de la tabla 2.

Además, 124 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata se sometieron a prostatectomía radical. Se clasificaron las puntuaciones de Gleason en tejidos de cáncer de próstata resecados. El número de pacientes (número de muestras) correspondientes a cada puntuación se ilustran en la columna central de la tabla 2.

[Tabla 2]

Antecedentes de pacientes n = 339	Paciente con cáncer de próstata (n = 150)	Paciente con hiperplasia prostática (n = 169)	Valor de P
	mediana (intervalo)	mediana (intervalo)	
PSA total (ng/ml)	9,93 (4,01-19,99)	7,50 (4,06-19,69)	<0,0001
GalNAc-PS (U/ml)	0,180 (0,014-2,43)	0,067 (0,001-0,387)	<0,0001
Volumen de próstata (cm ³)	24,4 (7,71-179)	37,4 (11,0-147)	<0,0001
PSA-GiD (U/ml/cm ³)	0,00716 (0,00066-0,177)	0,00168 (0,00002-0,0049)	<0,0001
Puntuación de Gleason	n = 124		
	6	3	
	7	38	
	8	16	
	9	64	
	10	3	
Clasificación de riesgo de D'Amico	n = 134		
Bajo	8		
Intermedio	61		
Alto	65		

La medición del valor de concentración de PSA total y el valor de concentración de GalNAc-PSA y el cálculo de G-PSAD se realizaron mediante los mismos métodos que los del ejemplo 1-1.

Para los pacientes con cáncer de próstata y sujetos con hiperplasia prostática anteriormente descritos (cáncer de próstata: 150 casos, hiperplasia prostática: 189 casos), los valores de concentración de PSA total, los valores de concentración de GalNAc-PSA y los valores de G-PSAD se ilustran en diagramas de columnas (a la izquierda en la figura 1B). Además, se creó una curva de rendimiento diagnóstico (curva ROC) basándose en cada resultado (a la derecha en la figura 1B).

Se realizó el mismo análisis que en el ejemplo 1-1 basándose en los diagramas de columnas y curvas ROC creados basándose en los valores numéricos medidos.

5 El valor de AUC basado en la curva ROC creada basándose en el valor de G-PSAD calculado en la etapa (C) del método para adquirir información auxiliar de la presente invención era de 0,8382. Por otro lado, un valor de AUC medido de manera convencional basado en el valor de concentración de PSA total era de 0,6267, y un valor de medición de AUC basado en el valor de concentración de GalNAc-PSA por sí solo sin añadir la información de volumen de próstata era de 0,7626.

10 Incluso en los resultados de la Universidad de Hirosaki, el rendimiento de diagnóstico de G-PSAD muestra resultados claramente excelentes en comparación con el rendimiento de diagnóstico basándose en el valor de concentración de GalNAc-PSA. Tal como se describió anteriormente, se dice que se trata de una prueba excelente si el valor de AUC del análisis de ROC supera 0,8. En el presente ejemplo experimental, se encontró que era una prueba extremadamente útil ya que incluso un número de casos que superaba 300 cumplieron los criterios.

15 Es decir, se entiende que la información auxiliar adquirida en la presente invención es más excelente en cuanto a la sensibilidad y especificidad que la información convencional usada para el diagnóstico y la determinación usando el valor de concentración de PSA total o usando el valor de concentración de GalNAc-PSA. Además, los resultados anteriores se han obtenido usando la muestra derivada del paciente para la que es difícil determinar el estado positivo o negativo y cuyo valor de concentración de PSA total es un valor relativamente bajo de 20 ng/ml o menos (principalmente 10 ng/ml o menos). Por tanto, se ha encontrado que la información auxiliar adquirida en la presente invención es útil como información auxiliar en el contexto del diagnóstico y tratamiento con una precisión superior a la información obtenida mediante el método convencional.

20 [Ejemplo experimental 2]

25 En el experimento llevado a cabo en la Universidad de Kioto (ejemplo experimental 1-1), la proporción (%) de determinación correcta en sujetos con cáncer de próstata como "positivos" se define como "sensibilidad", la proporción (%) de determinación correcta en sujetos sin cáncer de próstata como "negativos" se define como "especificidad", y en las tablas 3-1 a 3-3 se muestran umbrales establecidos basándose en cada una de la sensibilidad y la especificidad.

30 [Tabla 3-1]

35 Sensibilidad y especificidad del rendimiento de determinación de cáncer/ausencia de cáncer y umbrales basados en la sensibilidad y especificidad usando el valor de concentración de PSA total como información auxiliar

Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Umbral (ng/ml)
95	15	> 3,950
90	17	> 4,320
80	19	> 5,125
70	28	> 5,785
60	47	> 6,535
50	51	> 7,165

40 [Tabla 3-2]

Sensibilidad y especificidad del rendimiento de determinación de cáncer/ausencia de cáncer y umbrales basados en la sensibilidad y especificidad usando el valor de concentración de GalNAc-PSA como información auxiliar

Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Umbral (U/ml)
95	6	> 0,0570
90	28	> 0,0725
81	62	> 0,0915
70	83	> 0,1085
61	85	> 0,1215
50	87	> 0,1445

45

50

[Tabla 3-3]

Sensibilidad y especificidad del rendimiento de determinación de cáncer/ausencia de cáncer y umbrales basados en la sensibilidad y especificidad usando el valor de G-PSAD como información auxiliar

Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Umbral (U/ml/cm ³)
95	41	> 0,00146
90	78	> 0,00212
80	86	> 0,00273
70	89	> 0,00324
60	95	> 0,00408
50	97	> 0,00480

<Discusión>

Con respecto al uso del valor de G-PSAD como información auxiliar, se ha encontrado que la "especificidad", es decir, la proporción a la que las personas sin cáncer se determinaron correctamente como "negativas", era significativamente superior a los otros con la misma sensibilidad, es decir, un valor numérico obtenido determinando correctamente a personas con cáncer como "positivas" en cada proporción. Dicho de otro modo, se reduce la proporción de falsos negativos en los pacientes que se han determinado como positivos para cáncer de próstata y, por tanto, es probable que la información auxiliar tenga una alta precisión.

En general, es preferible seleccionar un umbral con sensibilidad lo más alta posible en una fase de examen (fase previa de diagnóstico histopatológico (biopsia con aguja)) (con una baja posibilidad de omitir cáncer (falso negativo)) y una alta especificidad (es decir, capaz de evitar una biopsia con aguja innecesaria).

Cuando se usa el valor de G-PSAD como información auxiliar, puede seleccionarse el umbral de 0,00212 (sensibilidad del 90 %, especificidad del 78 %) como un índice. Dicho de otro modo, este umbral ilustra una posibilidad de que aproximadamente el 80 % de las biopsias con aguja innecesarias puedan evitarse.

Además, cuando el umbral de G-PSAD se establece a 0,00212 tal como se describirá a continuación, puede estimarse que la sensibilidad es superior al 95 % y la especificidad es inferior al 45 % (véase la tabla 4-3). Por tanto, puede decirse que el valor de G-PSAD es útil para una determinación más precisa de la malignidad de cáncer de próstata según la presencia o ausencia de cáncer de próstata, y se considera que la información sobre G-PSAD también es extremadamente útil en este aspecto.

[Ejemplo experimental 3-1]

<Determinación sobre la malignidad de cáncer de próstata usando el valor de concentración de PSA total, valor de concentración de GalNAc-PSA y valor de G-PSAD como información auxiliar>

A continuación, se llevó a cabo un estudio comparativo sobre la eficacia de la determinación de la malignidad de cáncer de próstata en el caso de usar el valor de concentración de PSA total, el valor de concentración de GalNAc-PSA y el valor de G-PSAD como información auxiliar.

En la Universidad de Hirosaki, una corporación universitaria nacional, se usaron como muestras sueros extraídos de 124 pacientes con cáncer de próstata para los que se determinó la malignidad mediante determinación de la puntuación de Gleason con la prostatectomía radical.

Se ilustran resultados de medición de diversos marcadores en diagramas de columnas en los que se representan gráficamente los valores respectivos del valor de concentración de PSA total (gráfico superior), el valor de concentración de GalNAc-PSA (gráfico central) y el valor de G-PSAD (gráfico inferior) obtenidos como anteriormente para cada puntuación de Gleason (figura 2A). El valor de concentración de PSA total, el valor de concentración de GalNAc-PSA y el valor de G-PSAD se calcularon mediante los mismos métodos que los del ejemplo experimental 1-1. Aunque el número de casos es pequeño, se observó una diferencia principalmente en distribuciones de grupos con la puntuación de Gleason de 6 y 7 o superior en G-PSAD, y se confirmó que el valor aumenta junto con el aumento de la puntuación de Gleason.

[Ejemplo experimental 3-2]

Además, se realizó el mismo experimento que el del ejemplo experimental 3-1 usando sueros, extraídos de pacientes con cáncer de próstata para los que se determinó la puntuación de Gleason mediante prostatectomía radical en la Universidad de Kioto, una corporación universitaria nacional (en este ejemplo experimental, la puntuación de Gleason se expresa como una suma de una lesión dominante y una lesión asociada) y 51 pacientes con hiperplasia prostática (BPH), como muestras. La figura 2B ilustra el diagrama de columnas en el que se

representan gráficamente los resultados obtenidos para hiperplasia prostática o cada puntuación de Gleason.

<Resultados y discusiones>

5 En los ejemplos 3-1 y 3-2 anteriores, se ha encontrado que hay una fuerte correlación entre el valor de G-PSAD y la malignidad de cáncer de próstata (puntuación de Gleason) mediante los estudios en dos centros diferentes.

10 Tal como se ilustra en el gráfico inferior en la figura 2B, se ha confirmado que un grupo de casos con una malignidad relativamente baja, cuya puntuación de Gleason es de 3+3 en G-PSAD, casi se superpone con la distribución de un grupo de hiperplasia prostática, e indica un valor claramente inferior en comparación con distribuciones de grupos con la puntuación de Gleason de 3+4 y 4+3 (GS = 7) o superior. Este resultado significa que es posible predecir cáncer altamente maligno que debe tratarse de manera activa usando el índice denominado G-PSAD con alta probabilidad sin realizar una biopsia con aguja de próstata.

15 A partir de los resultados anteriores, puede decirse que es posible entender un estado patológico (malignidad de cáncer) con mayor precisión usando el valor de G-PSAD, y la selección de un método de tratamiento apropiado puede contribuir en gran medida a la mejora del pronóstico y la QOL de pacientes.

20 Obsérvese que un paciente con la puntuación de Gleason de 3+4 o 4+3 (es decir, la suma de puntuaciones de Gleason es de 7 o más) se clasifica habitualmente como un paciente que requiere tratamiento tal como cirugía (tratamiento quirúrgico), tratamiento por radiación, terapia endocrina (terapia hormonal) y quimioterapia.

25 Por ejemplo, se considera GS 3+3 como un grupo que tiene cáncer pero es menos probable que muera directamente con el cáncer aunque no se realice un tratamiento activo en muchos casos. Para algunos pacientes en este grupo, se selecciona un método de tratamiento denominado observación de seguimiento (vigilancia activa: terapia de monitorización). Actualmente, si puede aplicarse terapia de monitorización a un objetivo se determina basándose en resultados de una prueba de PSA y una biopsia de próstata (puntuación de Gleason). Sin embargo, hay un caso en el que se selecciona la terapia de monitorización basándose en una predicción incorrecta de la malignidad debido al hecho de que es difícil predecir la malignidad mediante la prueba de PSA, un error de toma de muestras de la biopsia con aguja de próstata (tal como una aguja de biopsia que no impacta en tejidos cancerosos principales) o similares. Hay un inconveniente ya que se requiere pruebas invasivas tales como pruebas de PSA regulares y nuevas biopsias de próstata para realizar de manera segura la terapia de monitorización.

35 Además, aunque la terapia de monitorización es menos invasiva que la cirugía, se requiere una biopsia con aguja de próstata anual, y los pacientes están constantemente expuestos a ansiedad sobre cuándo sus tumores se volverán malignos. Si hay un marcador que predice la presencia de cáncer de próstata altamente maligno en tales pacientes con una probabilidad extremadamente alta tal como se describió anteriormente, no sólo se mejora la precisión referente a la selección de la terapia de monitorización, sino que además puede entenderse con mayor precisión un estado patológico midiendo el valor de G-PSAD durante la observación de seguimiento y, como resultado, puede aliviarse la ansiedad del paciente.

[Ejemplo experimental 4]

45 En el ejemplo 2, la proporción (%) de determinación correcta en sujetos con cáncer de próstata como "positivos" se define como "sensibilidad", y la proporción de determinación correcta en sujetos sin cáncer de próstata como "negativos" se define como "especificidad". En el ejemplo experimental 4, la proporción (%) de determinación correcta en personas con cáncer altamente maligno como "positivas" se define como "sensibilidad", la proporción de determinación correcta en personas sin cáncer altamente maligno como "negativas" se define como "especificidad", y en las tablas 4-1 a 4-3 se muestran umbrales establecidos basándose en cada una de la sensibilidad y la especificidad de manera similar al ejemplo 2.

[Tabla 4-1]

55 Sensibilidad y especificidad de cáncer de próstata altamente maligno y umbrales basados en la sensibilidad y especificidad usando el valor de concentración de PSA total como información auxiliar

Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Umbral (ng/ml)
95	0	> 3,685
90	15	> 4,475
80	35	> 5,410
70	35	> 5,805
60	40	> 6,560
50	70	> 7,590

[Tabla 4-2]

Sensibilidad y especificidad del rendimiento de predicción de cáncer de próstata altamente maligno y umbrales basados en la sensibilidad y especificidad usando el valor de concentración de GalNAc-PSA como información auxiliar

5

Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Umbral (U/ml)
95	20	> 0,0660
90	20	> 0,0745
80	60	> 0,1055
70	75	> 0,1195
60	75	> 0,1380
50	80	> 0,1505

[Tabla 4-3]

10 Sensibilidad y especificidad del rendimiento de predicción de cáncer de próstata altamente maligno y umbrales basados en la sensibilidad y especificidad usando el valor de G-PSAD como información auxiliar

Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Umbral (U/ml/cm ³)
95	45	> 0,00218
90	55	> 0,00260
81	70	> 0,00321
70	85	> 0,00408
60	90	> 0,00480
50	95	> 0,00568

<Discusión>

15 Con respecto al uso del valor de G-PSAD como información auxiliar, se ha encontrado que, cuando se establece el valor de sensibilidad del 90 %, por ejemplo, como umbral y se considera que un sujeto con un valor superior al umbral es "positivo", la "especificidad" en sujetos que indican un valor inferior al valor de G-PSAD es significativamente superior en comparación con el caso en el que se usan los otros dos valores como información auxiliar. Dicho de otro modo, cuando se usa el valor de G-PSAD como información auxiliar, la proporción de falsos negativos (determinados de manera errónea como cáncer de próstata altamente maligno) es inferior a las de los otros casos. Por tanto, puede decirse que G-PSAD puede servir como información auxiliar para una predicción altamente precisa de la malignidad.

25 [Ejemplo experimental 5]

30 Tal como se describió anteriormente, en los últimos años, se ha usado ampliamente la clasificación de riesgo, tal como la clasificación de D'Amico, que es una combinación compleja de clasificación de TNM basándose en estadios, valores de PSA, diagnóstico histopatológico (grupo de grado de puntuación de Gleason). Se llevó a cabo un estudio comparativo sobre la correlación con la clasificación de D'Amico cuando se usó cada valor del PSA total, GalNAc-PSA y G-PSAD como información auxiliar.

35 En la Universidad de Hirosaki, una corporación universitaria nacional, se usaron como muestras sueros de pacientes con cáncer de próstata clasificados mediante la clasificación de D'Amico. La figura 3 ilustra resultados de correlación con la clasificación de D'Amico en el caso de usar cada valor del PSA total (gráfico superior), GalNAc-PSA (gráfico central) y G-PSAD (gráfico inferior) obtenido como anteriormente como información auxiliar.

40 Se confirmó la correlación entre el resultado de la clasificación de D'Amico y el resultado de usar el valor de G-PSAD como información auxiliar. Se ha sugerido que la clasificación de riesgo se puede predecir con una alta probabilidad sin realizar realmente el diagnóstico histopatológico particularmente para un grupo intermedio (grupo de riesgo medio) y un grupo alto (grupo de riesgo alto) en la clasificación de D'Amico cuando se usa el valor de G-PSAD como información auxiliar en comparación con el valor de concentración de PSA total y el valor de concentración de GalNAc-PSA.

REIVINDICACIONES

1. Método para adquirir información auxiliar para ayudar a un diagnóstico o tratamiento de cáncer de próstata, que comprende las siguientes etapas (A), (B) y (C),

5 etapa (A): una etapa de adquirir un valor de concentración de un antígeno específico de próstata (GalNAc-PSA) que tiene un residuo de β -N-acetilgalactosamina en un extremo terminal no reductor de una cadena de azúcar contenido en una muestra derivada de un organismo vivo,

10 etapa (B): una etapa de adquirir un valor de volumen de la próstata del organismo vivo, y

etapa (C): una etapa de dividir el valor de concentración del GalNAc-PSA entre el valor de volumen de la próstata del organismo vivo para calcular un valor (densidad de G-PSA (G-PSAD)) de la concentración del GalNAc-PSA por volumen de próstata,

15 en el que

la etapa (A) es una etapa de adquirir el valor de concentración del GalNAc-PSA mediante una interacción entre una molécula que tiene una afinidad por el residuo de β -N-acetilgalactosamina y el GalNAc-PSA.
2. Método para adquirir información auxiliar según la reivindicación 1, que comprende además una etapa (D) de clasificar valores de G-PSAD calculados en dos o más grupos según magnitudes de los valores.
3. Método para adquirir información auxiliar según la reivindicación 2, en el que

25 la etapa (D) es una etapa de clasificar los valores de G-PSAD calculados en tres grupos según magnitudes de los valores.
4. Método para adquirir información auxiliar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además una etapa (α) de adquirir un valor de concentración de un antígeno específico de próstata total (PSA total) contenido en la muestra derivada del organismo vivo.
5. Método para adquirir información auxiliar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

35 el valor de concentración del antígeno específico de próstata total (PSA total) en la muestra derivada del organismo vivo es mayor de 0 e igual a o menor de 100 ng/ml.
6. Método para adquirir información auxiliar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

40 el valor de concentración del antígeno específico de próstata total (PSA total) en la muestra derivada del organismo vivo es de 2 a 20 ng/ml.
7. Método para adquirir información auxiliar según la reivindicación 1, en el que

45 la molécula que tiene la afinidad por el residuo de β -N-acetilgalactosamina es lectina de *Wisteria floribunda* (WFA), aglutinina de soja (SBA), lectina de *Vicia Villosa* (VVL), aglutinina II de *Trichosanthes japonica* (TJA-II) o un anticuerpo anti- β -N-acetilgalactosamina.
8. Método para adquirir información auxiliar según la reivindicación 1 ó 7, en el que

50 la etapa (A) es una etapa de medir el valor de concentración del GalNAc-PSA mediante espectroscopía de fluorescencia potenciada por campo de plasmón superficial.
9. Sistema de adquisición de información auxiliar que comprende: un dispositivo de entrada; y un dispositivo de procesamiento de información,

55 en el que el dispositivo de entrada es un dispositivo que introduce un valor de concentración de un GalNAc-PSA en una muestra derivada de un organismo vivo y un valor de volumen de próstata del organismo vivo, y

60 el dispositivo de procesamiento de información es un dispositivo que analiza datos de probabilidad de tener cáncer de próstata basándose en información que incluye un resultado obtenido dividiendo el valor de concentración del GalNAc-PSA entre el valor de volumen de la próstata para calcular un valor (densidad de G-PSA (G-PSAD)) de la concentración del GalNAc-PSA por unidad de volumen de próstata, realizando el sistema de adquisición el método para adquirir información auxiliar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

65

10. Programa que hace que un ordenador ejecute el método de adquisición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

FIG. 1-1

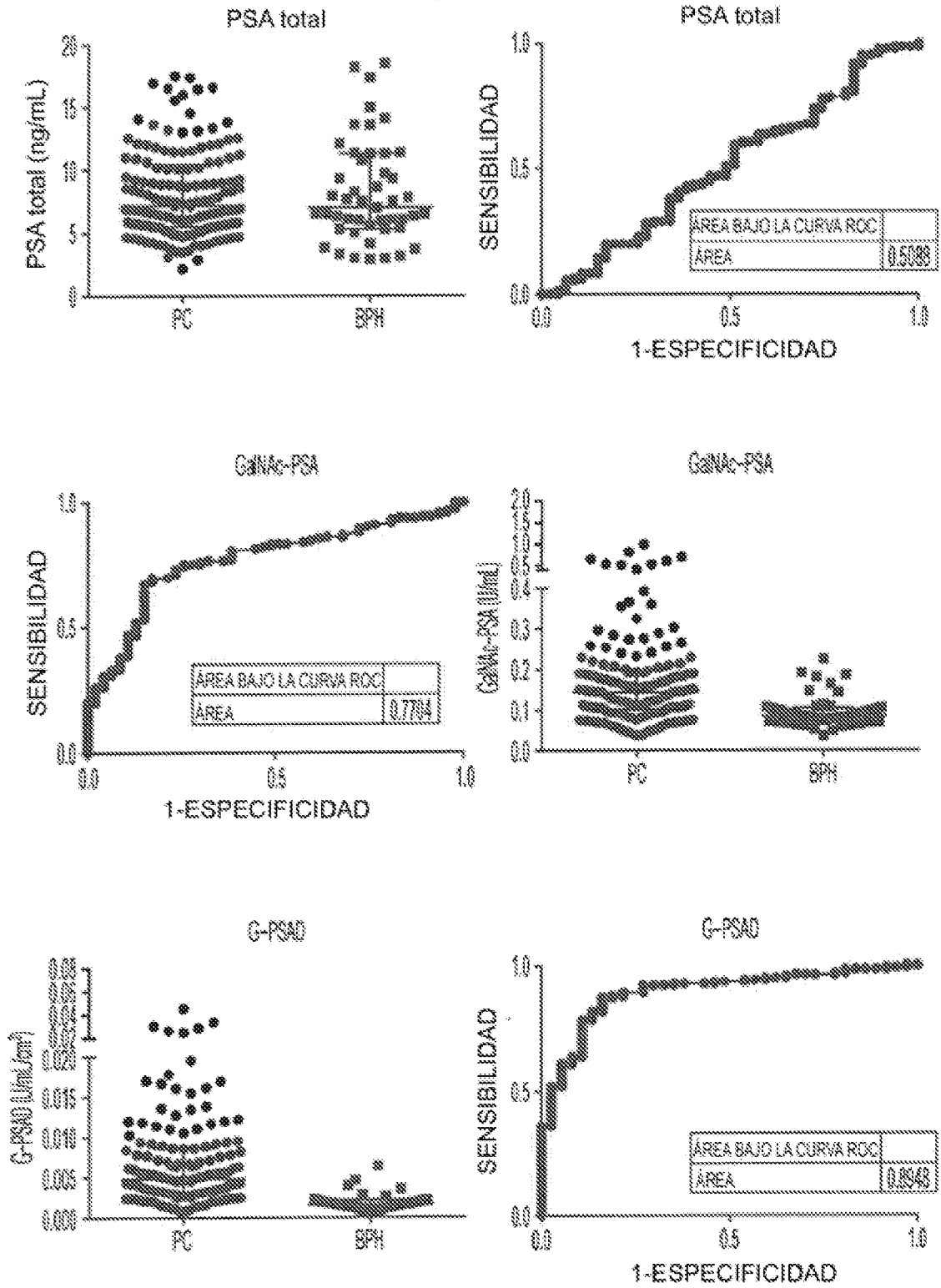


FIG. 1-2

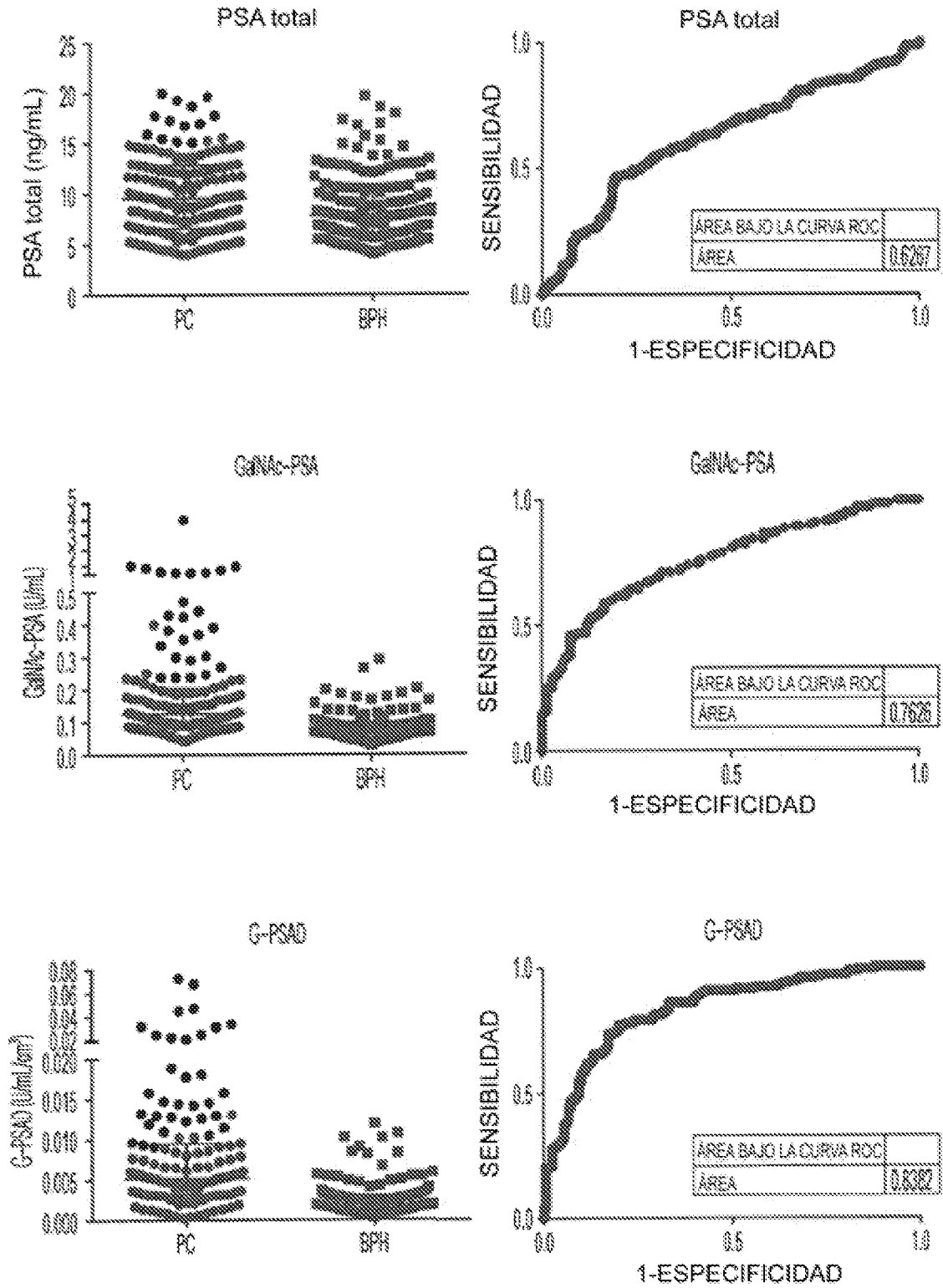


FIG. 2-1

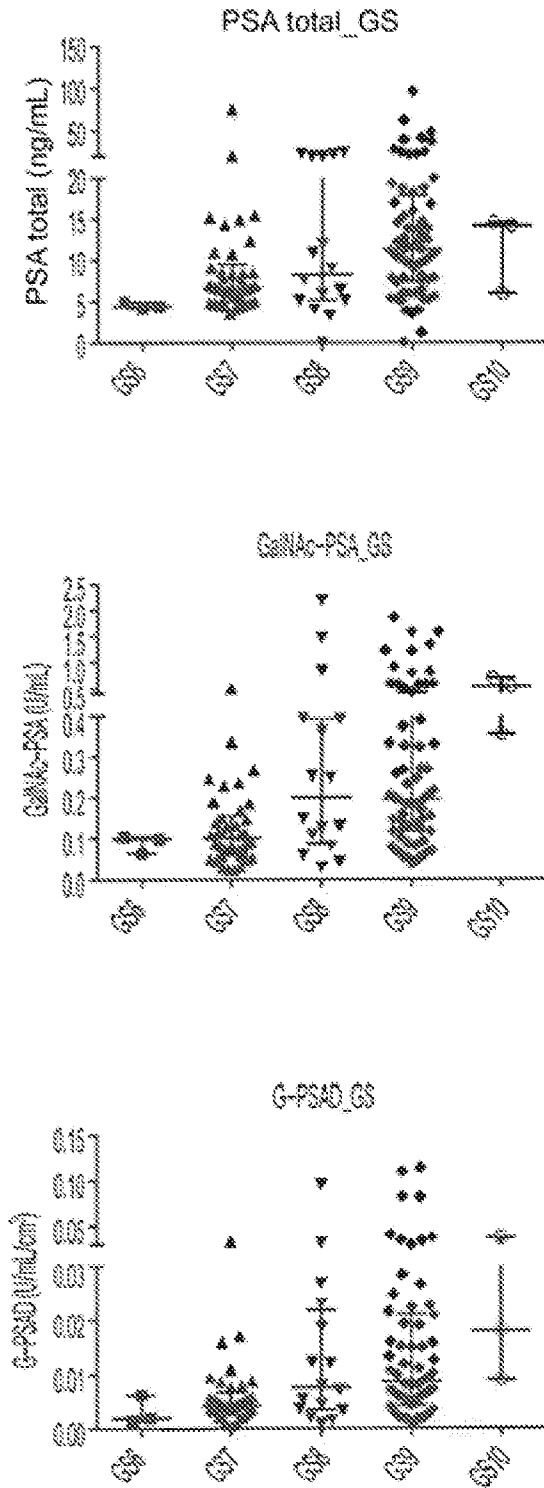


FIG. 2-2

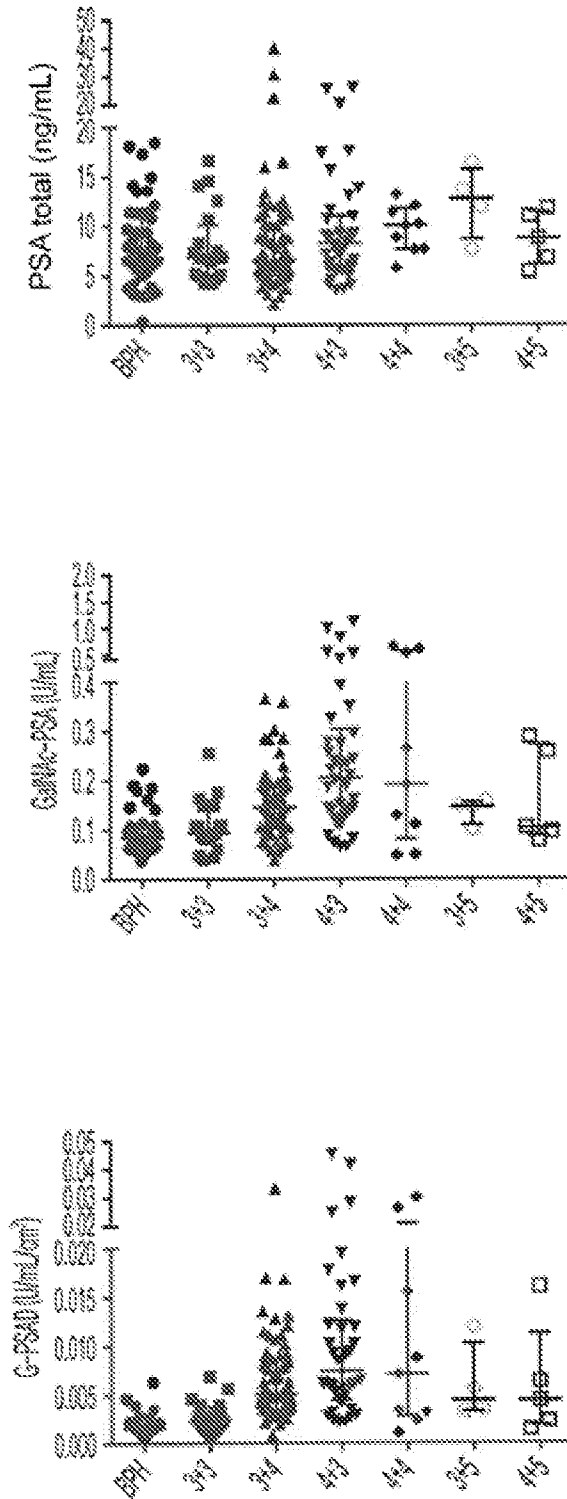


FIG. 3

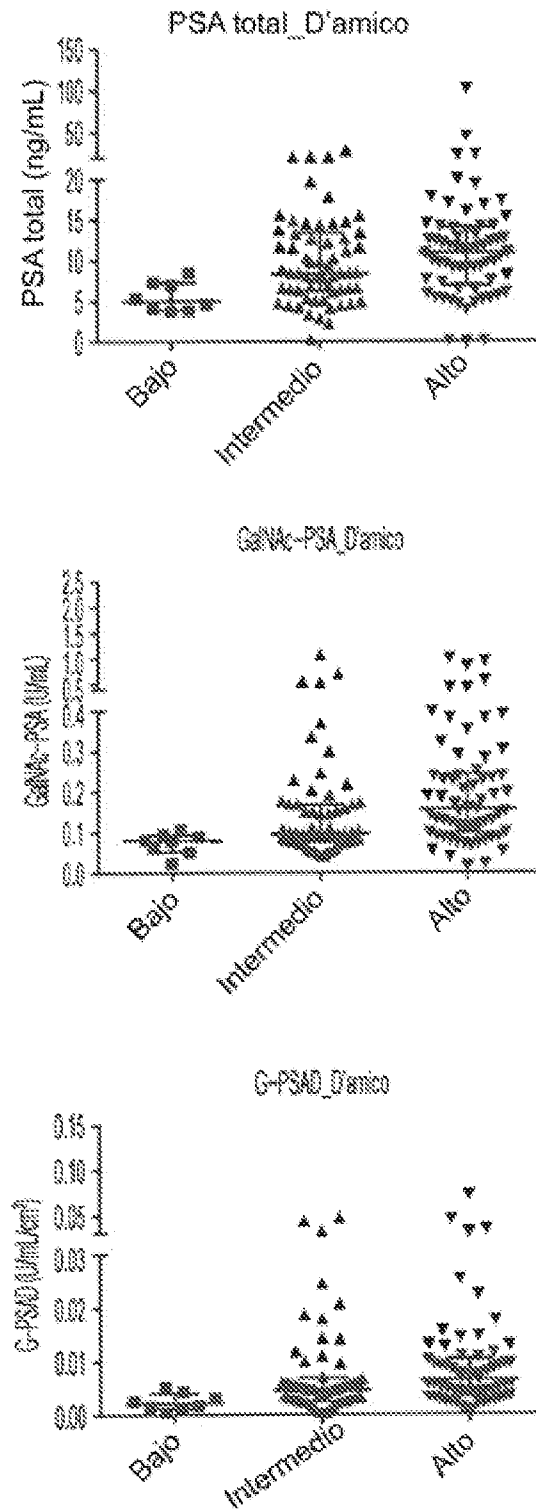


FIG. 4

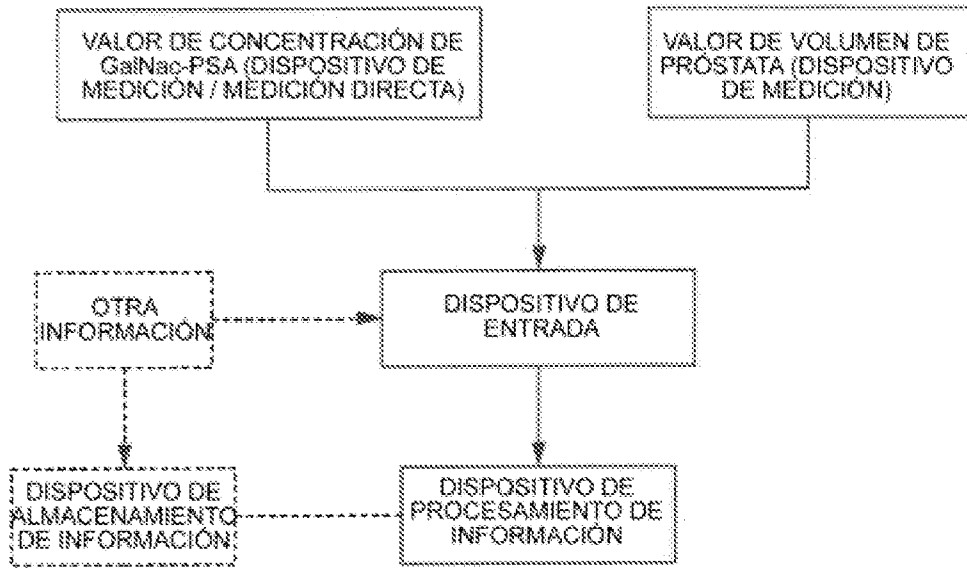


FIG. 5

