

# ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM INDEXU ZDRAVÍ PROSTATY V KLINICKÉ PRAXI

Experience with the prostate health index  
in daily clinical practice

Vojtěch Fiala, Roman Sobotka, Zuzana Vaňová, Michal Pešl, Tomáš Hradec,  
Tomáš Hanuš, Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Došlo: 31. 8. 2017

Přijato: 14. 11. 2017

## Kontaktní adresa:

MUDr. Vojtěch Fiala  
Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze  
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 2  
e-mail: vojtech.fiala@vfn.cz

**Střet zájmů:** žádný

## Prohlášení o podpoře:

Podpořeno projektem MZ ČR – RVO VFN64165.

## SOUHRN

Fiala V, Sobotka R, Vaňová Z, Pešl M, Hradec T, Hanuš T, Čapoun O. Zkušenosti s použitím indexu zdraví prostaty v klinické praxi.

**Cíl:** Využití indexu zdravé prostaty (prostate health index – phi) pro diagnostiku karcinomu prostaty (KP) u pacientů se zvýšenou hladinou prostatického specifického antigenu (PSA).

**Metodika:** Od 05/2015 do 05/2016 bylo provedeno 230 vyšetření phi. Zaznamenali jsme věk pacientů, hodnoty PSA a poměru volného a celkového PSA (f/tPSA) před odběrem phi, hodnoty PSA, f/tPSA, [-2]proPSA v rámci výpočtu phi, velikost prostaty, nález per rektum a výsledek histologie v případě následné biopsie prostaty (BP). Distribu-

ce jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách byla hodnocena neparametrickými testy, pro zjištění závislostí zkoumaných znaků byl použit Spearmanův korelační koeficient.

**Výsledky:** Střední věk pacientů byl 66 let (60–71 let). Střední hladina PSA před odběrem phi byla 6,1 ng/ml (4,1–9,4). Medián phi byl 34,9 (26,7–48,2). Střední hodnota velikosti prostaty byla 40 ml (28–60 ml).

Údaje o dalším postupu po odběru phi byly k 01/2017 známy u 217 (94,4%) pacientů. U 134 (61,8%) pacientů byla indikována pouze další kontrola PSA nebo phi. Biopsie byla indikována u 71 (32,7%) mužů se záchytem KP u 23 (32,4%) pacientů. Hodnota phi nekorelovala pouze s velikostí prostaty ( $p=0,4708$ ). Z laboratorních parametrů byla významná pro predikci pozitivní BP hodnota f/tPSA stanoveného mimo kit phi ( $p=0,0217$ ) a phi denzita (0,0209). Hladina phi byla signifikantně vyšší u pacientů indikovaných k další BP (průměrně 71,3 vs. 29,6;  $p=0,001$ ).

**Závěr:** Využití PHI v běžné klinické praxi zpřesňuje indikaci k opakování BP. Poměr hodnoty PHI a velikosti prostaty (phi denzita) je hlavní prediktor záchytu KP v rebiopsii.

## KLÍČOVÁ SLOVA

Biopsie prostaty, index zdraví prostaty, karcinom prostaty, klinická praxe, prostatický specifický antigen.

## SUMMARY

Fiala V, Sobotka R, Vařová Z, Pešl M, Hradec T, Hanuš T, Čapoun O. Experience with the prostate health index in daily clinical practice.

**Aim:** The use of prostate health index (PHI) for prostate cancer (PCa) diagnosis in patients with elevated prostate-specific antigen (PSA) level.

**Methods:** Between 05/2015 and 05/2016 we performed 230 PHI examinations. We recorded age, PSA and free to total PSA ratio (f/tPSA) before the indication of PHI, PSA, f/tPSA and [-2]proPSA level measured in PHI calculation, size of the prostate, digital rectal examination finding and histology result in case of a prostate biopsy (PB). The distribution of parameters in different groups and subgroups was assessed by nonparametric tests and their correlation by Spearman's correlation coefficient.

**Results:** Median of age was 66 years (60–71). Median PSA level before indication of PHI was 6.1 ng/ml (4.1–9.4). Median of phi was 34.9 (26.7–48.2). Median prostate size was 40 ml (28–60 ml). Information about follow up after PHI measurement was available in 217 (94.4%) patients until 01/2017. Repeated examination of PSA or phi only was indicated in 134 (61.8%) cases. Prostate biopsy was indicated in 71 (32.7%) men and cancer was found in 23 (32.4%) patients. Only the phi result was not related to the size of prostate ( $p=0.4708$ ). From laboratory parameters were significant for prediction of PB only fPSA/PSA ratio measured before phi count ( $p=0.0217$ ) and phi density (0.0209). The phi result was significantly higher in patients indicated to PB (mean 71.3 vs. 29.6;  $p=0.001$ )

**Conclusion:** The use of PHI in daily clinical practice improves indication of rebiopsy. PHI to prostate size ratio is the best predictor of PCa diagnosis in rebiopsy.

## KEY WORDS

Clinical practice, prostate biopsy, prostate cancer, prostate health index, prostate specific antigen.

.....

## ÚVOD

Karcinom prostaty (KP) je nejčastějším maligním onemocněním mužů, jeho incidence, respektive mortalita v ČR je ročně 127, respektive 32 případů na 100 000 obyvatel (1).

V rámci detekce KP je používané vyšetření prostatického specifického antigenu (PSA) v kombinaci s jeho volnou frakcí (fPSA) a palpační vyšetření prostaty (digital rectal examination – DRE). Na základě těchto vyšetření je poté indikována biopsie prostaty (BP). Zatímco senzitivita vyšetření PSA dosahuje 78–100%, specifita je obecně velmi nízká (6–66%) (2). To vede k velkému počtu BP s negativním výsledkem. Největším diagnostickým problémem jsou obvykle hodnoty v takzvané šedé zóně, tj. hodnoty mezi 4,0–10,0 ng/l, u které se nejvíce uplatňuje využití isoformy volného PSA (fPSA) (3). V důsledku výše zmíněného je stále větší tlak na hledání nových markerů, které by snížily počet provedených BP, a tím i riziko přidružených komplikací.

Pro zlepšení diagnostiky KP je možné využít detekci isoformy [-2]proPSA a z ní vycházející výpočet indexu zdraví prostaty (prostate health index – phi). Tato isoforma je součástí fPSA. Je známa její zvýšená exprese v periferní zóně prostaty (4). Výpočet phi vychází z matematického vzorce  $\text{phi} = ([-2]\text{proPSA}/\text{fPSA}) \times \sqrt{\text{PSA}}$ . V registrační studii byla zjištěna specifita phi vyšší než u celkového PSA nebo fPSA. V případě hodnoty phi v rozmezí 35–54,9 bylo riziko detekce KP třikrát vyšší ve srovnání s hodnotou phi <25 (5). Cut off hodnota phi >40 byla stanovena na podkladě výsledků grantového projektu, který proběhl na našem pracovišti v minulosti (6). V roce 2014 publikovali autoři z plzeňského pracoviště práci věnovanou posouzení benefitu využití phi se závěrem významného zpřesnění diagnostiky KP (7).

Test phi je v ČR dostupný od roku 2010, nově je od ledna 2017 hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Na našem pracovišti můžeme již nyní po několika letech používání v praxi hodnotit benefit použití testu phi. Cílem studie bylo posoudit vliv hodnoty phi na rozhodnutí ošetřujícího lékaře a počet indikovaných BP proti setrvání v pravidelném dispenzárním režimu.

## MATERIÁL A METODY

### Studijní soubor

V období od 5/2015 do 5/2016 bylo do projektu prospektivně zařazeno celkem 230 pacientů, u kterých bylo provedeno vyšetření phi. Vyřazení byli pacienti s již známou diagnózou KP a symptomatickou infekcí močových cest. Provedení odběru krve na vyšetření phi bylo závislé na rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Do souboru byli zařazeni též pacienti s nálezem atypické proliferace malých acinů (ASAP) v předchozí BP.

V rámci zpracování dat byl u pacientů zaznamenán věk, hmotnost prostaty, nález při DRE, hodnota PSA před měřením phi, dále též hodnota PSA změřená během výpočtu phi, tedy v rámci kitu Beckman Coulter (USA). Sledován byl též počet předchozích standardních a saturačních BP a jejich histologický výsledek.

### Laboratorní metoda

Odběr krve byl realizován za standardních podmínek a zpracování vzorků proběhlo do osmi hodin od odběru. Odebrané vzorky byly zpracovány v biochemické laboratoři Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN) a v zařízení Citylab spol., s. r. o. Praha pomocí kitu Beckman Coulter (USA).

### Hodnocení dalšího postupu

Na základě hodnoty phi, která byla dostupná v nemocničním informačním systému během několika dní po odběru, se ošetřující lékař rozhodl pro další postup (kontrola PSA s odstupem několika měsíců, standardní nebo saturační BP, doplnění magnetické rezonance [MRI] prostaty).

### Statistická analýza

Na porovnání distribucí jednotlivých parametrů v různých skupinách a podskupinách, vzhledem k distribucím těchto proměnných, byly použity neparametrické testy (Wilcoxon Two Sample Test nebo Kruskal – Wallis Test). Rozdíl v procentním zastoupení kategorických proměnných byl testován pomocí Chi-kvadrát testu a Fisherova exaktního testu. Pro zjištění závislosti zkoumaných znaků byl použit Spearmanův koeficient korelace. U vybraných

proměnných jsme daný vztah popsali také pomocí lineární regrese. Pomocí specificit a senzitivit jsme stanovovali referenční meze (cut off) mezi zkoumanými skupinami a tyto výsledky byly graficky zpracovány do Receiver Operating Characteristic (ROC) křivek. Statistická analýza byla provedena s užitím software SAS 9.4 (Cary, NC, USA). Statistická významnost byla stanovena na hranici 5 %.

## VÝSLEDKY

### Soubor pacientů

Charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1. Střední věk pacientů byl 66 let. Střední hodnota PSA před indikací vyšetření phi byla 6,08 ng/ml (4,12–9,44). Střední hodnota PSA měřená v rámci výpočtu phi byla 6,38 ng/ml (4,20–9,58). Medián phi byl 34,90 (26,70–48,18). Celkem 161 (70 %) pacientů mělo v minulosti provedenu nejméně jednu BP. Saturační BP byla provedena u 36 z nich.

### Hodnocení dalšího postupu na základě výsledku phi

K datu statistického zpracování dat byl další postup dle rozhodnutí klinika znám u 217 pacientů (tabulka 2). Z tohoto počtu bylo k dalšímu sledování PSA zařazeno 134 pacientů (61,8 %), u 11 z nich byla provedena přímo kontrola kitem pro phi. Doplnění MRI bylo zvoleno v devíti případech (4 %). Jiný postup byl doporučen ve třech případech – předání na jiné pracoviště, genetické vyšetření. K biopsii bylo indikováno 71 (32,7 %) pacientů. Karcinom prostaty byl zjištěn u 23 (32,4 %) z nich. Hladiny všech laboratorních parametrů kromě poměru fPSA/PSA dobře korelovaly s věkem pacientů. Podobně byla zjištěna dobrá korelace všech markerů s hmotností prostaty ( $p < 0,0001$ ), pouze hodnota phi jako jediná s objemem prostatické tkáně nesouvisela ( $p = 0,4708$ ).

Hladina phi byla signifikantně vyšší u pacientů indikovaných k další BP (průměrně 71,3 vs. 29,6;  $p = 0,001$ ), nejvyšší phi měli pacienti indikovaní k saturační biopsii (průměrně 74,1). Žádný z laboratorních parametrů včetně phi nebyl signifikantně lepší pro predikci nálezu karcinomu v BP (tabulka 3). Poměr phi k velikosti prostaty (phi denzita)

**Tab. 1.** Charakteristika souboru pacientů

**Tab. 1.** Study group characteristics

Počet měření phi	n=230
Střední věk; roky (IQR)	66,0 (60,3–71,3)
Střední hodnota PSA před měřením phi; ng/l (IQR)	6,1 (4,1–9,4)
Medián phi (IQR)	34,9 (26,7–48,2)
Medián velikosti prostaty; ml (IQR)	40,0 (28,0–60,0)
Medián poměru fPSA/PSA (IQR)	16,3 (12,4–22,0)
Předchozí negativní BP	166 (72%)
Počet nálezů ASAP	23 (10%)
Suspektní DRE	23 (10%)
phi – prostate health index IQR – mezikvartilové rozpětí PSA – prostatický specifický antigen fPSA – freePSA BP – biopsie prostaty ASAP – atypická proliferace malých acinů DRE – digital rectal examination	

u pacientů s KP byl signifikantně vyšší (2,2 vs. 1,7;  $p=0,0209$ ) než poměr PSA k velikosti prostaty (PSA denzita).

## DISKUZE

Cílem naší studie bylo zhodnotit přínos používání výpočtu phi v běžné ambulantní praxi. Celkem

**Tab. 2.** Další postup po výpočtu Prostate health indexu

**Tab. 2.** Next step after Prostate Health Index calculation

Známy další postup dle ošetřujícího lékaře	n=217
Opakování PSA	134 (61,8%)
Standardní BP	39 (18%)
Saturační BP	32 (14,7%)
MRI	9 (4%)
Jiný postup	3 (1,5%)
PSA – prostatický specifický antigen BP – biopsie prostaty MRI – magnetická rezonance	

jsme provedli 230 vyšetření phi u pacientů, kteří jsou dlouhodobě sledováni na našem pracovišti.

Výpočet phi je založen na detekci isoformy [-2] proPSA jako součásti volného PSA. Cut off hodnota phi (>40) byla stanovena na základě naší vlastní předchozí práce (6).

Ukazuje se, že phi může s vyšší přesností identifikovat pacienty s rizikem signifikantního KP v biopsii (5). V naší studii mělo signifikantní KP (Gleasonovo skóre  $\geq 7$ ) 12/24 (50%) pacientů. Zatímco hodnota PSA je závislá na velikosti prostaty (8), v naší studii jsme prokázali, že výsledek phi s velikostí prostaty vůbec nekoreluje ( $p=0,4708$ ).

**Tab. 3.** Prediktivní schopnost jednotlivých parametrů pro záchyt karcinomu prostaty v biopsii

**Tab. 3.** Predictive power of individual parameters for detection of cancer in prostate biopsy

Parametr	Výsl. biopsie		p-hodnota
	Benigní	Karcinom	
PSA 1, ng/ml, medián (IQR)	8,0 (5,4–10,5)	8,4 (6,0–12,1)	0,8502
fPSA 1 ng/ml, medián (IQR)	1,3 (0,9–2,0)	1,0 (0,8–1,8)	0,4448
Poměr 1, medián (IQR)	17,9 (11,6–24,6)	14,8 (9,4–16,3)	0,0648
phi, medián (IQR)	48,6 (40,9–70,9)	59,2 (45,5–91,0)	0,0853
proPSA medián (IQR)	27,0 (21,9–37,0)	27,6 (19,2–40,0)	0,9338
PSA 2 ng/ml, medián (IQR)	8,1 (5,7–13,2)	8,4 (6,5–12,2)	0,6803
fPSA2 ng/ml, medián (IQR)	1,4 (0,9–2,1)	1,25 (0,9–1,7)	0,4068
Poměr 2, medián (IQR)	17,4 (13,4–22,0)	14,3 (9,3–16,7)	0,0217*
phi denzita, medián (IQR)	1,1 (0,6–1,7)	1,8 (1,5–1,8)	0,0209*
IQR – mezikvartilové rozpětí, phi – index zdraví prostaty, PSA 1 – prostatický specifický antigen z odběru před měřením phi, Poměr 1 – poměr volného k celkovému prostatickému specifickému antigenu před měřením phi, PSA 2 – prostatický specifický antigen naměřený v rámci výpočtu phi, Poměr 2 – poměr volného k celkovému prostatickému specifickému antigenu získaný v rámci měření phi * statisticky významný rozdíl			

Hlavním zjištěním v naší práci bylo to, že BP nebyla provedena celkem u 146 pacientů (67%), u kterých by bez vyšetření phi byla jistě BP indikována. Nicméně vzhledem ke krátké době sledování pacientů se nemůžeme vyjádřit k tomu, u kolika pacientů byl KP zachycen později.

Vzhledem k malému počtu provedených BP jsme neprokázali u většiny parametrů signifikantní rozdíly mezi benigním nálezem a záchytem KP, to však nebylo primárním cílem naší práce. Hlavním záměrem studie bylo popsat běžné klinické využití phi. Prediktivní schopnost výpočtu byla již popsána dříve (6).

Práce je unikátní ve zhodnocení vlivu phi na rozhodnutí o dalším postupu v klinické praxi. Zařazení pacientů, odběr materiálu i zpracování údajů probíhalo v reálném čase. Naše studie reflektuje běžný chod ambulance urologů specialistů, kteří provádí standardní klinické sledování. Nejedná se tedy o grantový projekt s pouhou retrospektivní analýzou dat.

Celkem se rozhodlo využít výpočet phi jedenkrát nebo opakovaně 16 lékařů z kolektivu našeho pracoviště, z tohoto počtu vyplývají i limity práce. Při znalosti hodnoty phi neprobíhaly indikační semináře, tedy limitem bylo do jisté míry i subjektivní vyhodnocení výsledku ošetřujícím lékařem. V některých případech byla BP indikována i při nižších hodnotách phi než 40.

## ZÁVĚR

Výsledky naší práce poukazují na výhody použití phi v klinické praxi s ohledem na výrazné snížení počtu indikovaných BP, čímž dochází také ke snížení výskytu přidružených komplikací v souvislosti s odběrem biopsie. Zařazením vyšetření do testů hrazených ze zdravotního pojištění vzroste počet jeho použití, v indikovaných případech se tedy jistě jedná o užitečnou metodu.

## LITERATURA

1. Mužík J, Dušek L, Babjuk M, et al. Uroweb – webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2017. (Přístup 9. 8. 2017). Dostupný z WWW: <http://www.uroweb.cz>. ISSN 1804–6371. Verze 1.6d.
2. Harvey P, Basuita A, Endersby D, et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of prostate specific antigen. *BMC Urol* 2009; 9: 14.
3. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998; 279(19): 1542–1547.
4. Mikolajczyk S, Millar L, Wang T, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res* 2000; 60: 756–759.
5. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011; 185(5): 1650–1655.
6. Čapoun O, Sobotka R, Soukup V, et al. Prostate health index (phi) in primary diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2014; 13(6) e1222.
7. Fuchsová R, Topolčan O, Vrzalová J, et al. Přínos stanovení [-2]proPSA v diferenciální diagnostice karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2014; 18(1): 21–25.
8. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993 Aug 18; 270(7): 860–864.