

# PŘÍNOS STANOVENÍ [-2]proPSA V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE KARCINOMU PROSTATY

BENEFIT OF DETERMINING [-2]proPSA LEVELS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Radka Fuchsová<sup>1</sup>, Ondřej Topolčan<sup>1</sup>,  
Jindra Vrzalová<sup>1</sup>, Milan Hora<sup>2</sup>,  
Olga Dolejšová<sup>2</sup>, Jiří Klečka<sup>3</sup>, Petr Kasík<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoř imunodiagnostiky a Centrální  
izotopová laboratoř LF, Plzeň

<sup>2</sup>Urologická klinika FN a LF UK, Plzeň

<sup>3</sup>Soukromá urologická praxe, Plzeň

Došlo: 20. 11. 2013.

Přijato: 20. 1. 2014.

## Kontaktní adresa

MUDr. Radka Fuchsová  
Laboratoř imunodiagnostiky FN  
dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň  
e-mail: fuchsovar@fnplzen.cz

Podpořeno MZ ČR – RVO (Fakultní  
nemocnice Plzeň – FNPl, 00669806)  
a projektem OPVK CZ.1.07/2.3.00/20.0040.

Projekt byl schválen Etickou komisí FN Plzeň.

Střet zájmů: žádný.

## Souhrn

Fuchsová R, Topolčan O, Vrzalová J, Hora M, Dolejšová O, Klečka J, Kasík P. Přínos stanovení [-2]proPSA v diferenciální diagnostice karcinomu prostaty

## Cíl:

Cílem studie je zjistit, zda stanovení [-2]pro-PSA a výpočet Prostate Health Indexu (PHI) zlepší celkovou senzitivitu a specifitu v porovnání s tradičně používanými markery (PSA a freePSA) a navrhnout optimální cut-off pro PHI v diferenciálně diagnostickém postupu časně detekce karcinomu prostaty (KP).

## Metodika:

U 76 pacientů s podezřením na KP a indikovaných k biopsii prostaty byla stanovena hladina celkového PSA, freePSA, [-2]proPSA, vypočítán poměr %freePSA a Prostate Health Index (PHI). Biomarkery se stanovovaly chemiluminiscenční metodou na přístroji DxI 800 (Becton Coulter, USA). Statistické vyhodnocení bylo provedeno za využití software SAS verze 9.2.

## Výsledky:

Zjistili jsme statisticky významně lepší hodnoty plochy pod ROC křivkou (AUC) jak pro samotné [-2]proPSA (0,77), tak především pro PHI (0,88) v porovnání s tPSA (0,59) a %freePSA (0,61). Žádný z nemocných v našem souboru s biopsicky ověřeným KP neměl PHI nižší než 40.

## Závěr:

Stanovení [-2]proPSA a z něj odvozená hodnota PHI významně přispívá k zpřesnění diferenciálně diagnostického procesu mezi BPH a karcinomem prostaty. Cut-off pro PHI  $\geq 40$  se šedou zónou 30–40 je podle našich dosa-

vadních zkušeností optimální pro využití v rutinní praxi pro časnou detekci KP.

#### **Klíčová slova:**

benigní hyperplazie prostaty, karcinom prostaty, marker, PHI, [-2]proPSA.

#### **Summary**

**Fuchsová R, Topolčan O, Vrzalová J, Hora M, Dolejšová O, Klečka J, Kasík P. Benefit of determining [-2]proPSA levels in the differential diagnosis of prostate cancer**

#### **Aim:**

The goal of this study was to examine if determining [-2]proPSA levels and calculating the Prostate Health Index (PHI) could improve overall sensitivity and specificity of this marker in the diagnosis of prostate cancer compared to standard markers (PSA and %freePSA), and propose an optimal PHI cut-off.

#### **Methods:**

A group of 76 patients with suspected prostate cancer, who were scheduled to undergo prostate biopsies, was tested to determine the total PSA, freePSA and [-2]proPSA levels, cal-

culated %freePSA and Prostate Health Index (PHI). Biomarkers were determined using chemiluminescent technology on a DxI 800 (Beckman Coulter, USA). Statistical analysis was performed using SAS version 9.2.

#### **Results:**

We found a statistically significant improvement in the area under the ROC (AUC) for both [-2]proPSA (0.77) and especially for PHI (0.88) levels compared with total PSA (0.59) and % freePSA (0.61) levels. None of the patients included in this study, with histological diagnosis of prostate cancer on biopsy, had a PHI level under 40.

#### **Conclusion:**

Determining the [-2]proPSA and derived PHI values contributes significantly to accuracy in the process of the differential diagnosis between BPH and prostate cancer. Based on our experience, a PHI cut-off of 40, with a gray area between 30 and 40, is optimal for use in routine clinical practice.

#### **Keywords:**

benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, marker, PHI, [-2]proPSA.

## ÚVOD

Nedostatečná specifita celkového PSA pro časnou diagnostiku karcinomu prostaty vede ve svém důsledku k nadbytečnému provádění biopsii prostaty (overdiagnosis) (1, 2). K omezení tohoto efektu se stále hledají nové metody pro diferenciálně diagnostické schéma (3–5). Cílem naší studie je zjistit, zda stanovení [-2]proPSA a pomocí něho vypočtená hodnota prostate health indexu (PHI) bude mít vyšší senzitivitu a specifitu v porovnání s tradičně používanými markery.

## METODIKA

Soubor nemocných byl tvořen 76 muži, kteří byli v období listopad 2010 až duben 2012 vyšetřováni na Urologické klinice FN Plzeň pro onemocnění prostaty s podezřením na karcinom buď dle hladiny PSA, nebo výsledku DRE. Průměrný věk byl 68 let (49–82 let) a výsledek DRE byl u dvou pacientů pozitivní – 19 suspektní a 55 negativních. Všichni byli indikováni k transrektální sonograficky naváděné (TRUS) biopsii nebo rebiopsii prostaty. Do vyhodnocení byli zařazeni pacienti s celkovým

**Tab. 1.** Přehled mediánů jednotlivých markerů a p-value  
**Table 1.** Overview of median and p-value

| Markery<br>(jednotky) | Mediány (min.–max.) |                | P-value |
|-----------------------|---------------------|----------------|---------|
|                       | negative (BHP)      | positive (KP)  |         |
| total PSA<br>(µg/l)   | 7,1 (2,6–0,3)       | 7,7 (4,6–30,5) | NS      |
| % free PSA            | 16 (4,3–31,7)       | 11,4 (1,8–48)  | NS      |
| [-2]proPSA<br>(ng/l)  | 14 (13,6–110)       | 27 (8,2–111)   | 0,0022  |
| PHI                   | 35 (13–156)         | 69 (42–17)     | 0,0001  |

PSA do 30,5 µg/l. Dle výsledků histologického hodnocení byli nemocní rozděleni do dvou skupin, a to na 50 nemocných s benigní hyperplazií prostaty (negative) a 26 nemocných s karcinomem prostaty (positive). Průměrná velikost prostaty skupiny benigní byla 56 ml a maligní 48 ml. U celého souboru nemocných byly chemiluminiscenční metodou na přístroji DxI 800 (Beckman Coulter, USA) kalibrací hybritech stanoveny následující markery: PSA (tPSA), freePSA (fPSA) a [-2]proPSA a vypočteno %freePSA podle vzorce  $(\text{freePSA}/\text{tPSA}) \times 100$  a index PHI =  $([-2] \text{ proPSA} / \text{freePSA}) \times \sqrt{\text{tPSA}}$ . Krev pro stanovení biomarkerů byla odebírána z kubitální žíly do odběrových zkumavek VACUETTE® (Greiner Bio-One, Rakousko). Sérum bylo odděleno centrifugací při  $1700 \times g$  po dobu 10 minut a vzorky byly buď okamžitě zpracovány, nebo – pokud je nebylo

možné zpracovat do 3 hodin – byly uchovávány až do doby stanovení při teplotě  $-20^\circ\text{C}$ .

Pro statistické vyhodnocení byl použit softwaru SAS verze 9.2.

Protokol studie byl schválen Etickou komisí FN Plzeň.

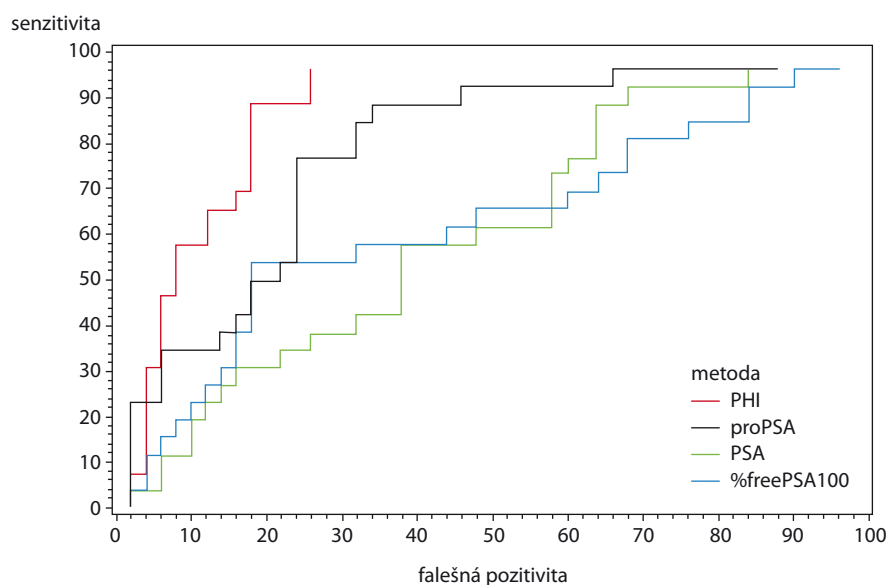
## VÝSLEDKY

Mediány jednotlivých markerů a PHI včetně statistického zhodnocení rozdílů mezi skupinou benigní (negative) a maligní (positive) podle výsledků biopsie jsou uvedeny v tabulce 1.

Mezi skupinami benigní a maligní jsme prokázali statisticky vysoce signifikantní rozdíly v hladinách [-2]proPSA a hodnotě PHI, rozdíly mezi ostatními parametry byly nesignifikantní (graf 1a tab. 2).

**Tab. 2.** Přehled ploch pod křivkou pro jednotlivé markery  
**Table 2.** Overview of AUC for each marker

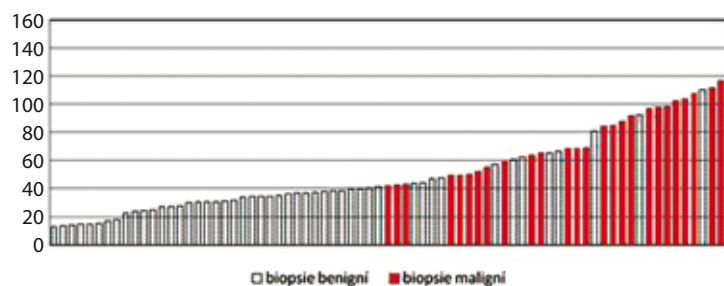
| Metoda     | AUC  |
|------------|------|
| PHI        | 0,88 |
| [-2]proPSA | 0,78 |
| %freePSA   | 0,61 |
| PSA        | 0,6  |



**Graf 1.** ROC křivky pro PSA, %freePSA, [-2]proPSA a PHI  
**Graph 1.** ROC curves for PSA, %freePSA, [-2]proPSA and PHI

**Tab. 3.** Ukázky kazuistik**Table 3.** Examples of cases

| Pacient | Biopsie | Věk | Objem prostaty | PSA  | [-2]proPSA | freePSA | %freePSA | PHI  |
|---------|---------|-----|----------------|------|------------|---------|----------|------|
| PN      | benigní | 63  | 80 ml          | 27,6 | 15,6       | 5,7     | 20,7     | 14,3 |
| MS      | benigní | 56  | 55 ml          | 8,76 | 8,43       | 0,16    | 1,83     | 156  |

**Graf 2.** Přehled hodnot PHI dle výsledku biopsie**Graph 2.** Overview of the PHI by biopsy

## DISKUSE

Ze statistického hodnocení a z výsledků ROC křivek vyplývá, že začlenění stanovení [-2]proPSA do diagnostického procesu zvyšuje hodnotu plochy pod ROC křivkou (AUC) (tab. 2). Stanovení [-2]proPSA tedy umožňuje zpřesnit diferenciální diagnostiku mezi benigními onemocněními (BHP) a karcinomem prostaty. Do našeho souboru jsme zahrnuli pacienty s PSA až do 30,5 µg/l, aby výsledky co nejvíce odrážely běžnou urologickou praxi a zajímalo nás, zda i v intervalu hodnot PSA 10–30,5 µg/l by bylo možné PHI využít. Rozbor jednotlivých případů ukázal, že i u pacientů s vysokým celkovým PSA v benigní skupině byli někteří pacienti s velmi nízkými hodnotami PHI.

Stanovení PHI může vést tedy ke snížení počtu biopsií i k upuštění od rebiopsií u pacientů s benigní hyperplazií s vysokým a stabilním PSA (tab. 3 – pacient PN) nebo naopak k urychlení naplánování biopsie nebo rebiopsie u falešně negativních biopsií karcinomů (tab. 3 – pacient MS). U vysokých hodnot PHI u pacientů s benigním výsledkem biopsie je potřeba uvážit, že některé studie udávají až 25% podíl falešně negativních prvních biopsií (6–8). Za předpokladu takto vysokého počtu falešně negativních hodnot,

je výpočet senzitivity a specifity PHI velmi problematický, protože neexistuje spolehlivá metodika určující správně negativní pacienty (zlatý standard).

V dostupné literatuře není jednotný názor na cut-off pro PHI (9, 10). A navíc na rozdíl od nás se zabývají především skupinou nemocných v šedé zóně PSA tj. 20–10 µg/l.

Pro využití PHI v naší rutinní praxi bylo nutné optimalizovat hodnoty cut-off pro PHI. Námi zvolené hodnoty 0–30 pro benigní léze mají dostatečně vysokou negativní prediktivní hodnotu (více než 97 %). Jako šedou zónu PHI považujeme hodnoty 30–40. To současně potvrzuje i graf 2 ze kterého je patrné, že v celém našem souboru se pod hodnotou PHI = 40 nenacházel ani jeden nemocný s KP.

Podrobně jsme se zabývali vztahem senzitivity, specifity a dalších statistických parametrů pro PHI ke zvoleným cut-off. Z našich výsledků vyplývá, že při hodnotě PHI 42 je negativní prediktivní hodnota (PV-) plných 97 % a současně senzitivita 96 %. Znamená to tedy, že při hodnotách PHI nižších než 42 je riziko karcinomu velmi nízké, a je tedy možné takového pacienta pouze pravidelně kontrolovat. Naopak při hodnotě PHI nad 96 jsme zjistili

specificitu pro karcinom plných 96 % a pozitivní prediktivní hodnotu 80 % (PV+), a tedy u takovýchto nemocných by měla být provedena urychleně (re)biopsie.

V současnosti je stanovení [-2]proPSA dostupné v několika laboratořích v České republice a dosud není hrazeno z prostředků zdravotního pojištění.

## ZÁVĚR

PHI je novým laboratorním parametrem v diferenciální diagnostice onemocnění prostaty, který ve srovnání s tradičně používanými biomarkery podstatně zvyšuje přesnost diagnostického procesu (snižuje overdiagnosis) a v konečném důsledku přispívá k optimalizaci provádění biopsií.

## LITERATURA

1. Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Wever EM, et al. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer*.2009; 101(11): 1833–1838.
2. Hanuš M, Matoušková M, Dušek L. Prostate carcinoma. current dilemma of urooncology. how to help the needed and not to harm the others. *Klinická Onkologie* 2013; 26(3): 170–178.
3. Ferda J, Hora M, Hes O, et al. Prostate imaging with 3T MRI in patients with elevated PSA levels. *Ces Radiol* 2012; 66(1): 9–17.
4. Ferda J, Kastner J, Ferdova E, et al. Molecular imaging of the prostatic carcinoma - our experience. *Ces Radiol* 2012; 66(3): 289–295.
5. Ferda J, Kastner J, Hora M, et al. A role of multifactorial evaluation of prostatic 3T MRI in patients with elevated prostatic-specific antigen levels: Prospective comparison with ultrasound-guided transrectal biopsy. *Anticancer Res* 2013; 33(6): 2791–2795.
6. Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ. Serial biopsy results in prostate cancer screening study. *J Urol* 2002; 167(6): 2435–2439.
7. Serefoglu EC, Altinova S, Ugras NS, et al. How reliable is 12-core prostate biopsy procedure in the detection of prostate cancer? *Journal of the Canadian Urological Association* 2013; 7(5–6): E293–E298.
8. Dema A, Taban S, Lazar E, et al. Pseudobenzign prostate carcinomas: Causes of false-negative biopsy results. *Rom J Morphol Embryol* 2011; 52(3 Suppl): 963–974.
9. Houlgatte A, Vincendeau S, Desfemmes F, et al. Use of [-2] pro PSA and phi index for early detection of prostate cancer: A prospective of 452 patients. *Prog Urol* 2012; 22(5): 279–283.
10. Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: A multicentric european study. *Eur Urol* 2013; 63: 986–994.