

(-2)PROPSA A INDEX ZDRAVÉ PROSTATY (PHI) V PREDIKCI VÝSKYTU KARCINOMU PROSTATY V TRANSREKTÁLNÍCH BIOPSIÍCH

(-2)proPSA and Prostate Health Index (PHI) in predicting the presence of prostate cancer in transrectal biopsies

Kateřina Ryšánková¹, Vladimír Bartoš², Jan Krhut¹, Tereza Albínová¹, Kristián Šafarčík², Ondřej Havránek¹, Radoslava Tomanová³

¹ Urologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

² Ústav laboratorní diagnostiky Fakultní nemocnice Ostrava

³ Ústav patologie Fakultní nemocnice Ostrava

Došlo: 30. 1. 2018

Přijato: 28. 2. 2018

Kontaktní adresa:

MUDr. Kateřina Ryšánková

Urologická klinika FN Ostrava

17. listopadu 1790/5, 708 52 Ostrava – Poruba

e-mail: rysankovak@email.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

SOUHRN

Ryšánková K, Bartoš V, Krhut J, Albínová T, Šafarčík K, Havránek O, Tomanová R. (-2)proPSA a Index zdravé prostaty (PHI) v predikci výskytu karcinomu prostaty v transrektálních biopsiích.

Stanovisko práce: Výtežnost Indexu zdravé prostaty je významně vyšší v porovnání s výtežností celkového PSA či poměrem volného a celkového PSA

Cíl: V současné době jsou do klinické praxe zaváděny nové markery v diagnostice karcinomu prostaty. Největší pozornost je věnována izoformě volné frakce prostatického specifického antigenu (PSA) (-2)proPSA a tzv. Indexu zdravé prostaty (Prostate Health Index – PHI). Cílem práce je hodnotit senzitivitu těchto nových markerů při predikci pozitivní biopsie prostaty a zachytu vysoce rizikových karcinomů prostaty ve srovnání se standardním PSA.

Materiál a metoda: Celkem bylo do souboru zařazeno 129 pacientů s elevací prostatického specifického antigenu (PSA) a/nebo pozitivním palpačním rektálním vyšetřením (DRE), u nichž jsme provedli transrektální biopsii prostaty pod ultrazvukovou kontrolou. Před výkonem jsme všem změřili aktuální sérové hodnoty PSA, fPSA a (-2)proPSA. Z těchto hodnot pak byla kalkulována hodnota indexu volného PSA (Index of free PSA – FPSAI) a PHI. Následně jsme korelovali hodnoty jednotlivých markerů s pozitivitou histologického vyšetření a s přítomností vysoce rizikového karcinomu prostaty s Gleasonovým skóre 4+3 a vyšším.

Statistika: Testování významnosti rozdílu mezi nezávislými soubory negativních a pozitivních pacientů bylo provedeno neparametrickým Mann-Whitneyovým pořadovým testem. K párovému porovnání významnosti rozdílů ploch pod křivkami (AUC), získaných ROC analýzou, byla použita metodologie dle DeLonga.

Výsledky: Ze 129 pacientů byl karcinom prostaty diagnostikován u 60, z toho 16 splňovalo kritéria vysoce rizikového karcinomu. Hodnota mediánu PHI byla u pacientů s karcinomem prostaty statisticky významně vyšší oproti skupině bez karcinomu (63,0 vs. 33,9; $p < 0,0001$) Rozdíl mediánů PSA (7,27 $\mu\text{g/l}$ vs. 5,42 $\mu\text{g/l}$; $p = 0,0104$) a FPSAI (12,9% vs. 16,0%; $p = 0,0016$) byl také statisticky významný, ale zdaleka ne tak výrazně.

Závěr: Z našeho souboru vyplývá, že senzitivita a specifita PHI v predikci přítomnosti karcinomu prostaty v biopsii je významně větší, než je tomu u PSA a FPSAI.

KLÍČOVÁ SLOVA

Diagnostika, karcinom prostaty, Index zdravé prostaty.

SUMMARY

Ryšánková K, Bartoš V, Krhut J, Albínová T, Šafářčík K, Havránek O, Tomanová R. (-2)proPSA and Prostate Health Index (PHI) in predicting the presence of prostate cancer in transrectal biopsies.

Major statement: The yield of Prostate Health index is significantly higher when compared to total PSA or Free PSA index

Purpose: At present, new markers are introduced into clinical practice in the diagnosis of prostate cancer. The greatest attention is paid to the isoform of free fraction of prostate-specific antigen (PSA) (-2)proPSA and the Prostate Health Index (PHI). The aim of this work is to evaluate the sensitivity of these new markers in the prediction of positive prostate biopsy and the capture of high risk prostate carcinomas compared to standard PSA.

Material and Methods: Overall 129 patients with elevated prostate specific antigen PSA and / or positive DRE underwent transrectal ultrasound-

-guided prostate biopsies. Prior to prostate biopsy, blood was drawn to measure total PSA, fPSA, and (-2)proPSA levels. From these values were calculated free PSA Index (FPSAI) and PHI. We compared the reliability of biomarkers, including their ability to identify high-risk prostate cancer with a Gleason score 4 + 3 and higher.

Statistics: Testing the significance of the difference between independent sets of negative and positive patients was performed by the nonparametric Mann-Whitney's sequential test. DeLong methodology was used to compare the significance of area differences under the curves (AUC) obtained by ROC analysis.

Results: From 129 patients, prostate cancer was diagnosed in 60, 16 met the criteria for high-risk carcinoma. Median PHI (63.0 vs. 33.9) did significantly differ between men with and without prostate cancer. Median PSA (7.27 vs. 5.42 $\mu\text{g/l}$) and FPSAI (FPSAI 12.9 vs. 16.0) did not differ between groups.

Conclusion: The sensitivity and specificity of PHI in predicting the presence of prostate cancer in biopsy and the prediction of the occurrence of high risk carcinoma is significantly greater than that of PSA and FPSAI.

KEY WORDS

Diagnose, PHI, prostate cancer.

.....

ÚVOD

V České republice je každoročně nově diagnostikován karcinom prostaty asi u 7 000 mužů. Z toho přes pět tisíc spadá do prvního a druhého stadia (1). V zemích Západní Evropy a Severní Ameriky je to celkově 900 000 nových případů (2). Jedná se tak o druhé nejčastější nádorové onemocnění u mužů vůbec. Jak diagnostika, tak léčba karcinomu prostaty jsou velmi diskutovanou záležitostí. Jednak je mnoho pacientů zbytečně vystavováno opakovaným biopsiím prostaty a jednak je známo, že řada již diagnostikovaných karcinomů se chová indolentně a tudíž neohrožují pacienta na životě,

a naopak jejich léčba vede zbytečně ke komplikacím zhoršujícím kvalitu života mužů.

Přestože se prostatický specifický antigen (PSA) používá k diagnostice již bezmála 30 let, je neustále podrobován kritice pro svou nízkou specifitu, zdroji uváděnou jen okolo 25 %. Dalším problémem PSA je také jeho nízká senzitivita, jejímž důkazem je existence karcinomů prostaty s nízkými hodnotami PSA. Až 30 % pacientů s karcinomem prostaty má hodnoty PSA $<4 \mu\text{g/l}$ (3). Určitým pokrokem bylo zavedení stanovování volného PSA a indexu volného PSA (Index of free PSA – FPSAI), jehož specifita se pohybuje mezi 49–83 % (4). Medicína tak pokračuje v hledání ideálního markeru v diagnostice karcinomu prostaty. V poslední době je diskutován především Index zdravé prostaty, což je hodnota kalkulovaná z hodnot derivátů PSA.

Cílem práce je hodnotit senzitivitu těchto nových markerů při predikci pozitivní biopsie prostaty a záchytu vysoce rizikových karcinomů prostaty s hodnotou Gleasonova skóre vyšší než 4+3 ve srovnání se standardním PSA.

SOUBOR PACIENTŮ A METODA

Do studie jsme zařadili celkem 129 pacientů, u nichž byla indikována biopsie prostaty na základě elevace celkového PSA či pozitivního nálezu per rectum. Průměrný věk mužů byl 67,93 let (49–84 let) a u všech se jednalo o bělochy. U 77 pacientů (59,7 %) se jednalo o první bioptické vyšetření. U ostatních se jednalo o rebiopsie – u 26 pacientů to byla biopsie druhá, třetí biopsie u 17, čtvrtou a pátou biopsii absolvovali vždy tři muži, u dvou to byla šestá a u jednoho muže biopsie osmá.

Před provedením biopsie byl u všech pacientů proveden odběr séra ke stanovení PSA, fPSA a (-2) proPSA. Biopsie prostaty probíhala v ambulantním režimu po standardní přípravě, ve cloně antibiotik z řady chinolonů či aminoglykosidu. U všech pacientů byla použita lokální anestezie jednocentním roztokem Mesocainu periprostaticky, bezprostředně před odběrem vzorků. K vizuální kontrole byl použit ultrazvukový přístroj GE Logiq P5 s rektální sondou BE9CS, 8 MHz. Odebráno bylo

12–20 vzorků. U pacientů, kteří byli bioptováni poprvé, jsme odebírali celkem 12 vzorků bez ohledu na velikost prostaty. Biopsii prováděl ve více než dvou třetinách případů jeden urolog.

Imunohistochemické vyšetření bylo prováděno v automatu Ventana Benchmark XT (Ventana Medical Systems, Inc., Tucson, AZ, USA) na parafinových řezech o síle $3 \mu\text{m}$. K průkazu antigenu byla použita protilátka Monoclonal Mouse Anti-Human Prostate-Specific Antigen (clone ER-PR8, DAKO, 1:50, inkubace 30 minut). Pozitivní exprese protilátky byla v optickém mikroskopu hodnocena v případě hnědého zbarvení cytoplazmy. Na hodnocení vzorků se podíleli čtyři patologové. Do skupiny pacientů s pozitivním výsledkem histologického vyšetření jsme zařadili pouze pacienty s jednoznačně prokázaným karcinomem prostaty. Vzorky prokazující atypickou proliferaci malých acinů (atypical small acinar proliferation – ASAP) či intraepiteliální neoplázii vysokého stupně (high grade prostatic intraepithelial neoplasia – high grade PIN) byly hodnoceny jako negativní.

Vyšetření PSA, FPSA a (-2)proPSA byla provedena metodou chemiluminiscenční imunoanalýzy na analyzátoru UniCel DxI 800 (Beckman Coulter, Inc., Brea, CA, USA) za použití originálních diagnostických souprav Access Hybritech PSA (#37200), Access Hybritech free PSA (#37210) a Access Hybritech p2PSA (#A49752). Kalibrace metod PSA i free PSA byla provedena v návaznosti na mezinárodní standardy WHO: 1st IS for PSA (WHO 96/670) a 1st IS for free PSA (WHO 96/668). FPSAI byl kalkulován jako poměr volného a vázaného PSA v %. PHI byl kalkulován jako $((-2)\text{proPSA} / \text{fPSA}) \times \text{PSA}^{1/2}$.

STATISTICKÁ ANALÝZA

Statistické zpracování dat bylo provedeno s využitím software MedCalc®, version 16.1.2 (MedCalc Software bvba, Belgium). Použité statistické testy byly prováděny na hladině významnosti $\alpha = 0,05$. Testování významnosti rozdílu mezi nezávislými soubory negativních a pozitivních pacientů bylo provedeno neparametrickým Mann-Whitneyovým pořadovým testem. K párovému porovnání vý-

Tab. 1. Hodnoty koncentrací celkového PSA (v µg/l), vypočítaných indexů volného PSA (FPSAI) a indexů zdravé prostaty (PHI)

Tab. 1. Concentration of total PSA, calculated free PSA index (FPSAI), and prostate health index (PHI)

	n	věk	PSA	FPSAI	PHI				
Negativní	69	66	(49–84)	5,42	(0,77–13,5)	16,0	(7,2–37,2)	33,9	(16,0–108,2)
Pozitivní	60	70	(50–84)	7,27	(3,05–165,6)	12,9	(4,4–38,5)	63,0	(31,8–358,7)
GS ≤ 3+4	44	68	(50–82)	7,06	(2,57–159,2)	12,4	(5,1–29,84)	57,6	(26,89–352,1)
GS ≥ 4+3	16	71	(53–84)	7,76	(3,39–139,0)	13,6	(4,4–53,1)	74,4	(37,9–393,4)

Pozn.: Koncentrace PSA i hodnoty indexů FPSAI a PHI jsou prezentovány formou mediánu a rozpětí (2,5 a 97,5 % percentil), věk je uveden jako průměrná hodnota s rozpětím minimální a maximální hodnoty.

znamnosti rozdílů ploch pod křivkami (AUC), získaných ROC analýzou, byla použita metodologie dle DeLonga. K posouzení dostatečné schopnosti testů rozlišit mezi skupinou negativních a pozitivních pacientů byly využity exaktní binomické odhady 95 % intervalů spolehlivosti pro jednotlivé hodnoty AUC.

VÝSLEDKY

Z celkového počtu 129 mužů byl výsledek histologie negativní u 69 (53,5 %) z nich, zbývajících 60 (46,5 %) mužů mělo diagnostikován karcinom prostaty, přičemž 16 (12,4 %) z nich spadalo do vysoce rizikové skupiny s Gleasonovým skóre ≥ 4+3. V tabulce 1 jsou uvedeny hodnoty koncentrací celkového PSA, FPSAI a PHI pro jednotlivé skupiny mužů.

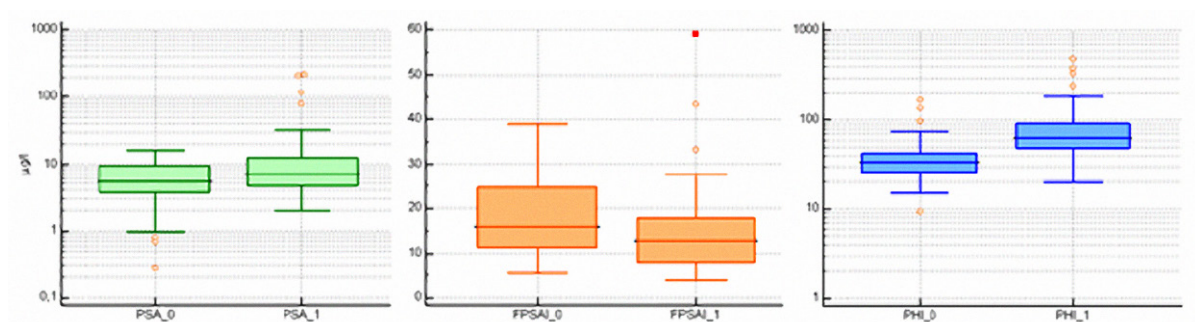
Z porovnání výsledků jednotlivých laboratorních testů (tabulka 2) získaných v obou sledovaných skupinách pacientů, lze konstatovat, že na hladině

Tab. 2. Významnost rozdílů jednotlivých parametrů ve skupinách mužů s negativním (0) a pozitivním (1) histologickým nálezem

Tab. 2. Significance of differences of individual parameters in groups of men with negative (0) and positive (1) histological findings

	n	Medián	95% CI for Median	Mann-Whitney test P-value
PSA_0	69	5,42	4,82 to 8,12	0,0104
PSA_1	60	7,27	6,46 to 10,19	
FPSAI_0	69	16,00	13,69 to 19,46	0,0016
FPSAI_1	60	12,85	9,96 to 15,02	
PHI_0	69	33,87	30,78 to 37,87	< 0,0001
PHI_1	60	63,04	55,15 to 81,65	

$\alpha=0,05$ byla pomocí Mann-Whitneova testu prokázána statisticky významná rozdílnost mezi oběma soubory v případě všech tří sledovaných vyšetření. Významnost rozdílu je však v případě PHI jasně dominantní. Tuto skutečnost dokládá rovněž vzájemně



Obr. 1. Grafické srovnání distribuce hodnot jednotlivých parametrů ve skupinách mužů s negativním (0) a pozitivním (1) histologickým nálezem

Fig. 1. Comparison of individual parameters in groups of men with negative (0) and positive (1) histological findings

porovnání odpovídajících dvojic mediánů s využitím jejich 95% intervalů spolehlivosti. V případě PSA je rozdíl mediánů minimální, naopak u PHI se mediány signifikantně liší. Zřetelně je tato skutečnost patrná i z grafického srovnání na obrázku 1.

Z vizuálního srovnání ROC křivek zkonstruovaných pro jednotlivé hodnocené parametry, které jsou zobrazeny na obrázku 2, zřetelně vyplývá, že klinická využitelnost indexu PHI je výrazně lepší. Tuto skutečnost pak jednoznačně potvrzují numerické hodnoty AUC, uvedené pro jednotlivé posuzované testy v tabulce 3. Také výsledek párového porovnání rozdílů mezi plochami AUC (tabulka 4) dokládá, že diagnostická využitelnost testu PHI je statisticky výrazně významnější než oba zbývající testy a navíc, že mezi využitelností testů celkového PSA a FPSAI není statisticky významný rozdíl.

DISKUZE

V roce 2004 prezentoval Mikolajczyk se spolupracovníky několik izoform PSA, které měly zvýšit specifitu prostatického antigenu pro karcinom prostaty (5). proPSA je prekurzor PSA se sedmi aminokyselinami, který se působením enzymu zkracuje postupně na pět, čtyři a nakonec dvě aminokyseli-

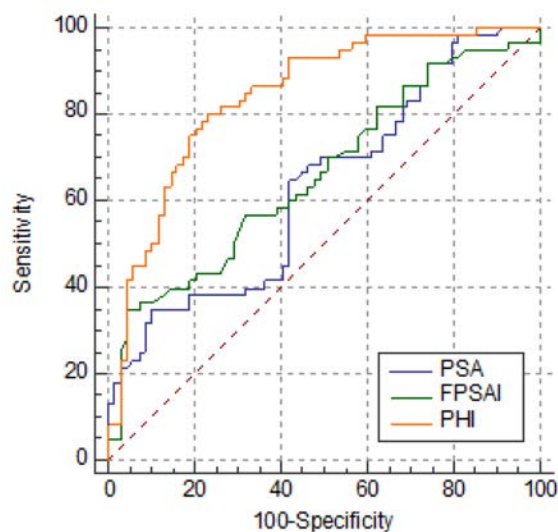
Tab. 3. Numerické hodnoty AUC pro jednotlivé posuzované testy

Test	AUC	95% CI
PSA	0,631	0,542–0,714
FPSAI	0,662	0,573–0,743
PHI	0,843	0,769–0,901

Tab. 4. Párové porovnání rozdílů mezi plochami AUC

Tab. 4. Paired comparison of differences between AUC areas

Porovnávané testy	Rozdíl mezi plochami	95% IS	Hladina významnosti
PSA vs FPSAI	0,031	-0,158–0,220	P = 0,7491
PSA vs PHI	0,212	0,116–0,308	P < 0,0001
FPSAI vs PHI	0,182	0,050–0,313	P = 0,0068



Obr. 2. Srovnání ROC křivek pro sledované diagnostické testy

Fig. 2. Comparison of ROC curves for three diagnostic tests

ny, a který již nemůže být aktivován. Nejdůležitější z nich je právě poslední forma, tedy – (-2)proPSA. Přestože je frakcí volného PSA, je vysoce specifický pro karcinom prostaty (5). Výskyt jednotlivých frakcí volného PSA je vázán na oblasti prostaty, hodnoty (-2)proPSA bývají neměřitelné v oblasti přechodné zóny, kde vzniká minimum karcinomů a naopak se zde zvyšuje procento volného PSA, který je spojován s benigní hyperplázií prostaty (6). Proč bývají vysoké hodnoty (-2)proPSA pouze v periferní zóně postižené karcinomem není úplně jasné, poukazuje se na patologické enzymatické cesty (7).

Index zdravé prostaty (PHI), jehož sensitivita je uváděna 80–95%, se počítá podle rovnice, kterou představil Catalona (8). Jedná se o vztah mezi třemi složkami prostatického specifického antigenu, přičemž má zřejmě vyšší specifitu pro karcinom prostaty než celkové PSA, volné PSA a jejich poměr a dokonce i než novější marker PCA3 (Prostate cancer antigen 3). Jeho užíváním je tak možno se vyhnout až 15% zbytečných biopsií a to i u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou (9). Na rozdíl od volného PSA, je (-2)proPSA daleko specifitější také u pacientů s celkovou hladinou PSA <4 µg/l (10). Vysoké hodnoty PHI souvisí s 4,7x vyšším rizikem přítomnosti karcinomu a jednoznačně jsou

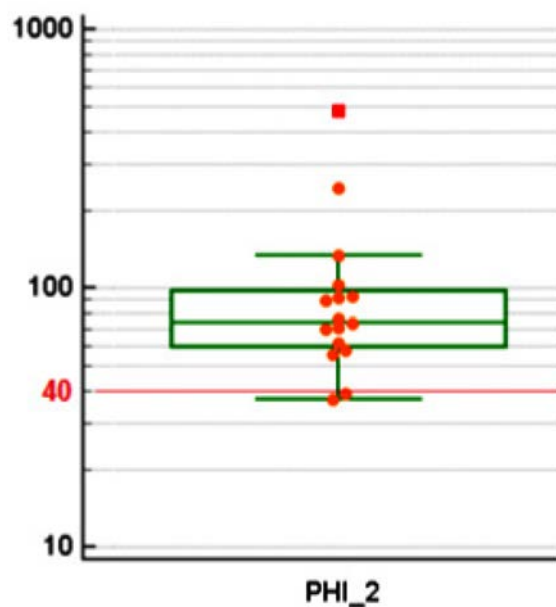
spojeny s agresivitou karcinomu (6). Další výhodou PHI je jeho nezávislost na objemu prostaty a věku pacienta (6).

Vysoké hodnoty PHI souvisí s agresivitou karcinomu. Jsou signifikantním prediktorem karcinomu s vysokým Gleasonovým skóre a studie s pacienty léčenými radikální prostatektomií ukazují také na vyšší hodnoty PHI u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem pT3 (2, 11).

Index zdravé prostaty a (-2)proPSA je možno užít také v rámci active surveillance. Guazzoni a spol. ukazuje na nízké hodnoty u pacientů s objemem karcinomu <0,5 ml a vhodných tedy k aktivnímu sledování (12). Hlavní problém u této léčby, je vhodný výběr pacientů, protože 20–30 % těchto nemocných má ve výsledku lokálně pokročilé či agresivní onemocnění. Jako ideální kombinace se v tomto případě jeví multiparametrická MRI a měření PHI. Dokonce se u pacientů s negativním vyšetřením MRI a stabilní hodnotou PHI můžeme vyhnout rebiopsii (13). I zde je uváděná výtěžnost vyšší než u PCA3 (14).

Další studie se zabývají využitím PHI v dlouhodobém sledování pacientů po terapii a pacientů s rizikem rozvoje metastatického onemocnění. Lughezzani a spol. poukazuje na využití u časně biochemické recidivy po radikální prostatektomii. Celkově má po operaci až 25 % pacientů biochemickou recidivu, nejčastěji během prvních dvou let. Předoperační hodnoty PHI u těchto pacientů byly dle studie prakticky dvojnásobné (15).

V České republice uvedla pilotní studii zabývající se Indexem zdravé prostaty Fuchsová se spolupracovníky v roce 2013, jako rozhodovací hodnoty („cut off“) zvolili PHI 40 (kalibrace Hybritech) (16). Pozdější práce téže skupiny doporučuje snížit „cut off“ na 37 (17) Určení „cut off“ hodnoty PHI pro indikaci pacienta k biopsii je důležité z klinického hlediska. Z našich výsledků hodnot PHI získaných ve skupině pacientů s Gleasonovým skóre $\geq 4+3$ lze vyvodit, že pokud bychom zvolili hodnotu PHI ≥ 40 , pak bychom minuli dva pacienty s vysoce rizikovým karcinomem prostaty (obrázek 3). Při počtu 16 pacientů s vysoce rizikovým karcinomem se i toto číslo může zdát vysoké, protože představuje 12,5 % pacientů. Různé zdroje uvádějí jako



Obr. 3. Rozhodovací hodnota („cut off“) PHI=40 ve skupině mužů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty

Fig. 3. Cut off value PHI=40 in the group of men with high-risk prostate cancer

„cut off“ hodnoty PHI v rozmezí od 27 do 55 (2, 3, 9, 10). Při hodnotě 27 bychom v našem případě ale vystavili dalších 30 pacientů s negativní histologií zbytečné biopsii. Nejnížší hodnota PHI v naší skupině pacientů s vysoce rizikovým karcinomem byla 37, při použití této hodnoty bychom nevynechali jediného pacienta. Naše výsledky tak korespondují s novějšími výsledky Fuchsová a kol. v tom smyslu, že jako optimální „cut off“ hodnota PHI se jeví 37.

Naše práce má své limitace. Jednou z nich je relativně nízký počet pacientů, další je skutečnost, že jsme do ní zařadili pacienty s libovolnou hodnotou PSA, přestože většina ostatních autorů omezuje použití tohoto indexu pouze na pacienty s hodnotami PSA v rozmezí 2–10 $\mu\text{g/l}$, tedy v tzv. šedé zóně. Je třeba také poukázat na relativně vysoké hodnoty PHI ve skupině negativních biopsií, která nejspíše odpovídá falešně negativním výsledkům, obvykle při první biopsii. Naopak nízké hodnoty PHI ve skupině pozitivních, odpovídají převaze pacientů s nízkým Gleasonovým skóre v našem vzorku.

Ani (-2)proPSA a Index zdravé prostaty nejsou samozřejmě dokonalé a jsou analýzy, které uvádě-

jí, že v poměru cena/výkon se nejedná o ideální marker (18), ale po téměř 30 letech je k dispozici vyšetření s vyšší specificitou než prostatický specifický antigen.

ZÁVĚR

Výsledky naší studie potvrzují vyšší výtěžnost Indexu zdravé prostaty v porovnání s celkovým

PSA či poměrem volného a celkového PSA. Vzhledem k našim výsledkům považujeme za indikaci k biopsii hodnotu PHI 37 (kalibrace WHO), bez ohledu na možnou agresivitu onemocnění. Přesto ale zůstává správná „cut off“ hodnota PHI otázkou pro daleko rozsáhlejší studie než byla ta naše. Index zdravé prostaty se po mnoha letech jeví jako slibný marker, nejen v diagnostice karcinomu prostaty jako takového, ale také při jeho sledování a léčbě.

LITERATURA

1. Vyzula R, Adámková-Krákorová D, Arenberger P, a kol. Modrá kniha České onkologické společnosti, 22. aktualizace, 2016, Brno.
2. Fossati N, Buffi NM, Haese A, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol*. 2015; 68(1): 132–138.
3. Lazzeri M, Lughezzani G, Haese A, et al. Clinical performance of prostate health index in men with tPSA >10 ng/ml: Results from a multicentric European study. *Urol Oncol: Seminars and Original Investigations* 34 (2016) 415e13–415e19.
4. Thakur V, Singh PP, Talwar M, Mukherjee U. Utility of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratio in diagnosis of prostate carcinoma. *Dis Markers*. 2003–2004; 19(6): 287–292.
5. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, et al. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem*. 2004; 50(6): 1017–1025.
6. 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.
7. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, 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(3): 756–759.
8. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2014; 6(2): 74–77.
9. 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(6): 986–994.
10. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol*. 2003; 170(6 Pt 1): 2181–2185.
11. Fossati N, Buffi NM, Haese A, et al. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol*. 2015; 68(1): 132–138.

12. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L See comment in PubMed Commons belet al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. Eur Urol. 2012;61(3):455–66
13. Porpiglia F, Cantiello F, De Luca S, et al. In-parallel comparative evaluation between multiparametric magnetic resonance imaging, prostate cancer antigen 3 and the prostate health index in predicting pathologically confirmed significant prostate cancer in men eligible for active surveillance. BJU Int. 2016; 118(4): 527–534.
14. Tosoian J, Loeb S, Kettermann A, et al. Accuracy of PCA3 measurement in predicting short-term biopsy progression in an active surveillance program. J Urol 2010; 183: 534–538.
15. Lughezzani G, Lazzeri M, Buffi NM, et al. Preoperative prostate health index is an independent predictor of early biochemical recurrence after radical prostatectomy: Results from a prospective single-center study. Urol Oncol. 2015; 33(8): 337.e7–14.
16. Fuchsová R, Topolčan O, Klečka J, et al. Stanovení sérových markerů v diferenciální diagnostice časněho karcinomu prostaty (pilotní studie). Klin. Biochem. Metab. 2013; 21(42): 19–22.
17. Fuchsova R, Topolcan O, Windrichova J, et al. PHI in the early detection of prostate cancer. Anticancer Res. 2015; 35(9): 4855–4857.
18. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2015; 19.87: 69–102, dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321910/> doi: 10.3310/hta19870, přístup 21. 6. 2017.



Soutěž ČUS



Všechna videa publikovaná v časopise Česká urologie v roce 2018 budou do soutěže zařazena automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2019.

Následně budou výsledky zveřejněny v časopisu Česká urologie a na webových stránkách ČUS.