

Prostate Health Index v porovnání s biopsií a pooperační histologií v predikci karcinomu prostaty

Brož P.^{1,4}, Dolejšová O.², Fuchsová R.¹, Topolčan O.¹, Racek J.⁴, Sedláčková H.², Hes O.³, Eret V.², Pecan L.¹, Hora M.², Kučera R.¹

¹Oddělení imunochemické diagnostiky FN a LF v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

²Urologická klinika FN Plzeň

³Šiklův ústav patologie FN a LF v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

⁴Ústav klinické biochemie a hematologie FN a LF v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

SOUHRN

Cíle: Posoudit vhodnost Prostate Health Indexu (PHI) jako parametru vhodného ke zhodnocení agresivity karcinomu prostaty (PC) v porovnání s výsledkem preoperační biopsie a pooperační histologie prostaty.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 474 pacientů indikovaných k radikální prostatektomii, u kterých byly preoperačně zjištěny koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA), free PSA (fPSA), [-2]proPSA a vypočteny hodnoty %freePSA a PHI. Gleasonovo skóre (GS) bylo stanoveno z preoperačního biopsického vyšetření a z pooperační histologie po radikální prostatektomii. Za pomoci hodnoty GS byly vytvořeny 2 podskupiny: GS6 a GS≥7. Toto rozdělení bylo provedeno dvakrát, nejprve na základě výsledků preoperační biopsie, podruhé dle závěru pooperační histologie. Následně bylo provedeno porovnání hodnot PSA, [-2]proPSA, %freePSA a PHI mezi skupinami s GS6 a GS≥7 jak pro rozdělení dle preoperační biopsie, tak pro rozdělení dle pooperační histologie.

Výsledky: Při porovnání sledovaných parametrů mezi skupinami GS6 a GS≥7 vytvořených na podkladě výsledků preoperační biopsie byl zjištěn statisticky významný rozdíl v případech [-2]proPSA, PHI a PSA ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ a $p = 0,0012$), v případech %freePSA nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p = 0,9306$). Při porovnání sledovaných parametrů na základě definitivního GS byl mezi skupinami GS6 a GS≥7 zjištěn statisticky významný rozdíl ve všech sledovaných parametrech: PHI, [-2]proPSA, %freePSA a PSA ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ a $p = 0,0012$). Nejlepší hodnoty plochy pod křivkou (AUC) bylo dosaženo v případech PHI při rozdělení pacientů do skupin dle GS zjištěného na základě pooperační histologie (0,7649).

Závěr: PHI je nejlepší ze sledovaných parametrů při kategorizaci pacientů na GS6 a GS≥7. Jeho implementace do zavedených algoritmů může být přínosem v diagnosticko-terapeutickém managementu pacientů s PC. PHI může pomoci při volbě mezi sledováním a radikální prostatektomií, případně zjednodušit rozhodování, zda zvolit šetrnější chirurgický zákrok nebo radikálnější postup.

Klíčová slova: Prostate Health Index, prostatický specifický antigen, Gleason skóre, biopsie prostaty, radikální prostatektomie.

SUMMARY

Brož P., Dolejšová O., Fuchsová R., Topolčan O., Racek J., Svobodová H., Hes O., Eret V., Pecan L., Hora M., Kučera R.: Utilization of Prostate Health Index in prediction of prostate cancer aggressiveness

Aim: To assess the Prostate Health Index (PHI) as a marker of tumor aggressiveness in comparison with prostate biopsy and postoperative histology.

Methods: Our cohort consisted of 474 patients indicated for radical prostatectomy with preoperative measurements of total prostate-specific antigen, free prostate-specific antigen, [-2]proPSA, calculated %freePSA, and PHI. The Gleason score was determined during biopsy and after radical prostatectomy. Using the Gleason score, we divided the group of patients into the 2 subgroups: Gleason score 6 and Gleason score ≥7. This division was performed according to the biopsy Gleason score and according to the postoperative Gleason score. We compared total prostate specific antigen, [-2]proPSA, %freePSA, and PHI in the subgroups Gleason score 6 and Gleason score ≥7 after biopsy and the definitive score.

Results: Of the calculated biopsy, Gleason score 6 and Gleason score ≥7 subgroups, [-2]proPSA, PHI and PSA ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$ and $p = 0.0012$) were statistically significant. In case of %freePSA statistically significant differences were not present ($p = 0.9306$). Of the definitive Gleason score 6 and Gleason score ≥7 subgroups, PHI, [-2]proPSA, %freePSA, and PSA ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$, $p < 0.0001$, and $p = 0.0012$) were statistically significant. The best area under the curve value (0.7649) was achieved by PHI when the subgroups were established according to the postoperative Gleason score.

Conclusion: PHI is the best of tested markers for the categorization of Gleason score 6 and Gleason score ≥7 tumors. Implementation of PHI can be useful in the management of patients with prostate cancer. PHI can be a helpful marker for indication of active surveillance or radical prostatectomy, or simplify the decision of whether to perform nerve-sparing radical prostatectomy.

Keywords: Prostate Health Index, prostate-specific antigen, prostate cancer, Gleason score, prostate biopsy, radical prostatectomy.

Úvod

Prostatický specifický antigen (PSA) byl dlouho užíván v diagnostice karcinomu prostaty (prostate cancer - PC). Celkový PSA (tPSA) měl však v této indikaci omezenou diagnostickou senzitivitu i specifickou. Nízká specifická vedla ke zvýšenému počtu biopsií prostaty a léčbě v neindikovaných případech, na druhé straně nízká senzitivita byla příčinou nedostatečné schopnosti detekovat zejména „low grade“ PC [1,2]. Zejména v nižších koncentracích nebyl PSA schopen spolehlivě identifikovat pacienty s PC. Uvedení [-2]proPSA a zejména Prostate Health Indexu (PHI) do klinické a laboratorní praxe vedlo ke zlepšení identifikace pacientů s PC [3]. Nyní tvoří PHI součást diagnostického algoritmu PC nejen před provedením biopsie prostaty, ale současně je využitelný v diagnosticko-léčebném procesu u pacientů podstupujících radikální prostatektomii (RP).

Od 60. let minulého století je užíváno GS jako jeden z hlavních nástrojů v diagnostice PC. Jedná se o systém pro „grading“ PC, který je založen na vzhledu vyšetřované tkáně ať z materiálu získaného punkční biopsií prostaty, transuretrální resekci prostaty nebo ze vzorků po radikální prostatektomii. GS je jedním z klíčových faktorů rozhodujících o léčebném postupu. Hodnota GS může nabývat hodnot od 1 do 10, číslo je dáno v případě biopsie prostaty součtem nejčastějšího nálezu a nálezu s nejvyšším grade, v případě pacientů po resekci prostaty pak součtem nálezu u největšího ložiska a druhého největšího ložiska, popř. třetího nejčastější zastoupeného nálezu, je-li přítomen ve více jak 5 % nádoru a má-li vyšší grade než největší ložisko. Systém hodnocení byl v průběhu let několikrát revidován a přepracován. Poslední revize byla provedena v roce 2016, kdy Mezinárodní uropatologickou společností (International Society of Urological Pathology-ISUP) bylo GS6 klasifikováno jako ISUP grade 1, zatímco GS7 (3+4) bylo nově klasifikováno jako ISUP grade 2, GS7 (4+3) jako ISUP grade 3, GS8 jako ISUP grade 4 a GS9-10 jako ISUP grade 5 [4,5]. Jedna z největších recentních prací, multicentrická studie PROMETHEUS, potvrdila, že PHI je významným prediktorem PC a koreluje s hodnocením pomocí GS zjištěným biopsií [6].

V současnosti je stále snaha o nalezení dalších parametrů využitelných v diagnostice PC k predikci agresivity PC. Cílem naší studie je vyhodnotit PHI jako parametr použitelný k posouzení agresivity PC s ohledem na výsledek GS a jako parametr podílející se na volbě optimální léčebné strategie. Zaměřili jsme se zejména na případy s GS≤6, což je bráno jako stádium s velmi nízkým rizikem pro pacienta a některými autory je posuzováno jako hraniční z hlediska přítomnosti neoplazie [7,8].

Materiál a metody

Do studie byly zařazeny vzorky 474 pacientů nasbírané v období mezi červencem roku 2013 a červnem roku 2016. Ve všech případech byla provedena biopsie

a následně RP. Základní charakteristiky souboru pacientů shrnuje Tabulka 1. Mezi indikační kritéria biopsie prostaty na Urologické klinice FN Plzeň t.č. patří: přítomnost uzlu při transrektálním vyšetření prostaty, hodnota PSA nad 20 µg/l a PHI nad 40. Před každou biopsií bylo provedeno vyšetření magnetickou rezonancí. Pacienti, u kterých nebyla provedena RP, byli vyloučeni ze studie, stejně tak pacienti léčení dutasteridem nebo pacienti s dříve provedenou biopsií prostaty.

U všech pacientů byla určena hodnota GS na základě transrektální biopsie prostaty pod sonografickou kontrolou. Ve všech případech bylo při biopsii odebráno 12 vzorků. Následně byla na Urologické klinice FN Plzeň provedena laparoskopická RP a zkušeným patologem určena definitivní hodnota GS [9]. Na základě hodnot GS byla skupina pacientů rozdělena na dvě podskupiny: GS6 a GS≥7. Rozdělení bylo provedeno dvakrát, nejprve na podkladě hodnot GS z biopsie, podruhé dle definitivního GS stanoveného pooperačně.

U všech pacientů byly před jakýmkoli diagnostickým a léčebným zásahem odebrány vzorky krve do sérových zkumavek VACUETTE Z Serum Sep tubes (Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austria). Vzorky byly zcentrifugovány do tří hodin od odběru a analyzovány. Koncentrace celkového PSA (tPSA), freePSA (fPSA) a [-2]proPSA byly analyzovány systémem ACCESS za užití originálních kitů firmy Beckman Coulter (Beckman Coulter, Brea, California). Procento freePSA (%freePSA) a PHI byly vypočteny užitím vztahů:

$$\%freePSA = (fPSA/tPSA) \times 100$$

$$PHI = ([-2]proPSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}$$

Hodnoty PSA, %freePSA, [-2]proPSA a PHI byly porovnány mezi oběma skupinami (GS6 a GS≥7) vytvořenými na základě rozdělení dle preoperační biopsie a poté i pooperační histologie.

Ke statistickému zhodnocení byl užit SAS 9.2 software (Statistical Analysis Software 9.2; SAS Institute Inc, Cary, North Carolina). Data jsou prezentována jako medián, dolní a horní kvartil, minimum a maximum. Byla sestrojena Receiver operating characteristic křivka (ROC) a vypočtena plocha pod křivkou (AUC). Byly určeny hodnoty cut off, odpovídající diagnostická senzitivita, specifická, pozitivní prediktivní hodnota (PV+), negativní prediktivní hodnota (PV-) a relativní riziko pro PHI. Wilcoxonův test byl užit ke srovnání hodnot mezi jednotlivými skupinami pacientů. Hodnota p<0,05 byla považována za statisticky významnou. Statistická významnost rozdílů mezi AUC jednotlivých křivek byla porovnána pomocí neparametrického přístupu dle DeLonga [10]. Studie byla schválena etickou komisí FN Plzeň 3. května 2012. Všichni pacienti zařazení do studie podepsali informovaný souhlas o účasti ve studii.

Výsledky

Jak dokladují data v Tabulkách 2 a 3, v naší kohortě 474 pacientů byla zjištěna rozdílná distribuce pacientů mezi skupinami GS6 a GS≥7 rozdělených na podkla-

Table 1: Basic characteristics of patients and assessed parameters. Distribution of patients in groups according to the biopsy and definitive Gleason score.

Patients	474 (100 %)	
Age		
Median	66 years	
Average	67 years	
Min – Max	43 – 76 years	
Biomarkers	Median (Min – Max)	
PSA (µg/l)	7.35 (0.55 – 55.42)	
%freePSA (%)	11.21 (3.04 – 69.09)	
[-2]proPSA (pg/ml)	16.71 (1.96 – 425.35)	
PHI (without units)	55.46 (15.60 – 292.74)	
Gleason score		
GS	Biopsy Gleason score Number (%)	Definitive Gleason score Number (%)
GS6	297 (62.7 %)	181 (38.2 %)
GS7 (3+4)	110 (23.2 %)	154 (32.5 %)
GS7 (4+3)	31 (6.5 %)	70 (14.8 %)
GS8 (3+5)	3 (0.6 %)	10 (2.1 %)
GS8 (4+4)	24 (5.1 %)	36 (7.6 %)
GS9	7 (1.5 %)	19 (4.0 %)
GS10	2 (0.4 %)	4 (0.8 %)
Total	474 (100 %)	474 (100 %)

Table 2: Data according to the biopsy Gleason score (GS6 vs GS≥7).

Biopsy group	N	Biomarker	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile	p-value
GS6	297	PSA	7.05	0.55	55.42	5.16	10.18	0.0012
		%freePSA	11.19	3.04	69.09	8.03	15.78	0.9306
		[-2]proPSA	15.00	1.96	304.00	10.00	22.00	<0.0001
		PHI	52.42	16.30	292.74	38.38	68.66	<0.0001
GS≥7	177	PSA	8.16	0.68	46.97	5.51	13.60	0.0012
		%freePSA	11.54	3.58	34.92	8.28	15.04	0.9306
		[-2]proPSA	20.00	2.08	425.35	13.47	31.50	<0.0001
		PHI	63.62	15.60	239.82	45.70	88.90	<0.0001

Units: PSA (µg/L), %freePSA (%), [-2]proPSA (pg/mL), PHI (without units).

Table 3: Data according to the definitive Gleason score after radical prostatectomy (GS6 vs GS≥7).

Definitive group	N	Biomarker	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile	p-value
GS6	181	PSA	5.91	0.93	26.46	4.56	8.84	0.0012
		%freePSA	13.95	3.13	32.96	9.26	17.14	<0.0001
		[-2]proPSA	13.00	1.96	47.09	9.47	20.00	<0.0001
		PHI	42.00	16.3	172.70	33.11	58.56	<0.0001
GS≥7	293	PSA	8.42	0.55	55.42	6.06	13.58	0.0012
		%freePSA	9.99	3.04	69.09	7.61	13.73	<0.0001
		[-2]proPSA	19.00	2.08	425.35	13.00	29.86	<0.0001
		PHI	64.56	15.60	292.74	49.10	85.07	<0.0001

Units: PSA (µg/L), %freePSA (%), [-2]proPSA (pg/mL), PHI (without units).

dě preoperační biopsie a pooperační histologie prostaty. Distribuce pacientů mezi jednotlivými skupinami (GS6/GS≥7) byla na podkladě preoperační biopsie 297/177, zatímco na podkladě pooperační histologie byla 181/293.

Při porovnání hodnot sledovaných parametrů mezi skupinami GS6 a GS≥7 určených dle preoperační biopsie byly mezi skupinami GS6 a GS≥7 shledány statisticky signifikantní rozdíly v případě [-2]proPSA, PHI a PSA ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ a $p = 0,0012$), v případě %freePSA nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p = 0,9306$). Data jsou shrnuta v Tabulce 2. V případě skupin GS6 a GS≥7 určených dle pooperační histologie byly statisticky signifikantní rozdíly shledány v případě PHI, [-2]proPSA, %freePSA i PSA ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ a $p = 0,0012$; Tabulka 3). ROC křivky sledovaných parametrů pro rozlišení mezi podskupinami GS6 a GS≥7 určenými dle preoperační biopsie a pooperační histologie jsou znázorněny na Obr. 1 a 2. Jak je patrné z grafů, nejlepších hodnot AUC bylo dosaženo v případě PHI vzhledem ke GS určeným dle pooperační histologie (AUC = 0,7649). AUC hodnoty sledovaných parametrů shrnuje Tabulka 4.

Diskuse

Žádný dostupný biomarker nemá sám o sobě dostačující vlastnosti k detekci a stratifikaci rizika PC. PHI se zdá být jednoduché a cenově dostupné řešení použitelné nejen v diagnostice, ale i managementu léčby pacientů s PC. PHI zvyšuje možnost odlišit iniciační stadia PC od pokročilých, případně od nenádorového postižení, např. chronického zánětu prostaty. Současně zvyšuje možnost predikce přítomnosti méně agresivních forem PC. PHI je vhodný rovněž k detekci možné přítomnosti recidivy PC u pacientů po RP [11].

Sanda a kol. na podkladě vyhodnocení PHI ve skupině 658 mužů s PC uvádí, že PHI zvyšuje možnost predikovat přítomnost „high-grade“ PC u pacientů s hodnotou PSA 4-10 ng/ml. Udává rovněž významnou korelaci hodnot PHI s biopsicky zjištěnou hodnotou GS [12]. Lazzeri a spolupracovníci po vyhodnocení dat z multicentrické evropské studie PROMETHEUS zjistili, že [-2]proPSA jako proenzymová forma celkového PSA a parametry z něj odvozené, tedy %[-2]proPSA a PHI, jsou významné nezávislé prediktory PC ve vysoce rizikové populaci mužů s rodinnou anamnézou PC [6]. Jiní autoři poukazují na souvislost [-2]proPSA a PHI s výsledkem GS určeného z biopsie prostaty [13]. Naše

závěry jsou ve shodě s výsledky této studie. Při porovnání hodnot sledovaných parametrů jsme při porovnání skupin GS6 a GS≥7 určených na základě preoperační biopsie zjistili statisticky signifikantní rozdíly v případě [-2]proPSA i PHI.

Výsledky metaanalýzy Wanga a kol. uvádí, že je možno pomocí PHI spolehlivě detekovat přítomnost PC s GS≥7 (AUC=0,90) [14]. V naší studii jsme se rozhodli hledat možnost, jak odlišit skupiny pacientů s GS6 a GS≥7, protože se jedná o významnou mez při volbě dalšího léčebného postupu, kdy se rozhoduje mezi aktivním sledováním a RP. Navzdory námi zvolené hodnotě GS = 6 v porovnání s uvedenou metaanalýzou vedly naše závěry k podobným závěrům. Nejlepších vlastností ROC křivky u PHI bylo dosaženo v případě, že hodnota GS byla zjištěna pomocí pooperační histologie (AUC = 0,7649; Tabulka 4, Obr. 2). Při porovnání AUC hodnot na základě určení GS pomocí preoperační biopsie je patrné, že přidání dalších parametrů nevede k významnému zvýšení diagnostické efektivity, přestože je možno vidět, že PHI patří mezi nejhodnější z testovaných parametrů. Naopak z pohledu odlišení skupin GS6 a GS≥7 určených na podkladě pooperační histologie je patrné, že přidání [-2]proPSA a výpočet PHI zvyšuje v porovnání s celkovým PSA a %freePSA diagnostickou efektivitu (Tabulka 4).

Biopsické vyšetření hraje důležitou roli v doporučení pro diagnostiku a staging PC. Stanovení diagnózy PC je závislé na histopatologickém potvrzení. Naše data vykazují poměrně velkou nepřesnost při srovnání GS určeném pomocí preoperační biopsie a pooperační histologie. Stratifikace rizika je však jeden z významných faktorů při plánování strategie léčby. Na základě našich výsledků je možno s významně větší pravděpodobností odlišit, zda je biopsicky potvrzený GS6 nález opravdu přítomen a zda je možno jej klasifikovat jako low-risk nález či nikoli. Tato klasifikace je klíčová pro následnou strategii léčby. Diagnostika low-risk nádoru mnohem častěji umožňuje volit konzervativnější postup místo radikálního chirurgického zákroku.

Dle aktuálních doporučení je aktivní sledování jednou z možností u pacientů s low-risk nálezy. Ačkoli rozhodovací kritéria nejsou ještě plně stanovena, jedno kritérium je jasné, za nízké rizikový nález z hlediska hodnoty GS se považuje GS6 a nižší [16-20]. Doporučení Evropské urologické asociace (EAU) v této problematice je diskutováno níže. Aktuálně jsou zkoumány další možnosti, jak docílit lepšího odlišení pacientů s low-risk a high-risk nálezy. Recentní data naznačují, že izoformy PSA, např. „prostate cancer antigene 3“ gen (PCA3)

Table 4: Area under the curve according to the biopsy Gleason score (GS6 vs GS≥7) and definitive Gleason score after radical prostatectomy (GS6 vs GS≥7).

Biopsy Gleason score		Definitive Gleason score	
Biomarker	AUC	Biomarker	AUC
PHI	0.6418	PHI	0.7649
[-2]proPSA	0.6306	[-2]proPSA	0.6724
PSA	0.5776	PSA	0.6681
%freePSA	0.5008	%freePSA	0.6396

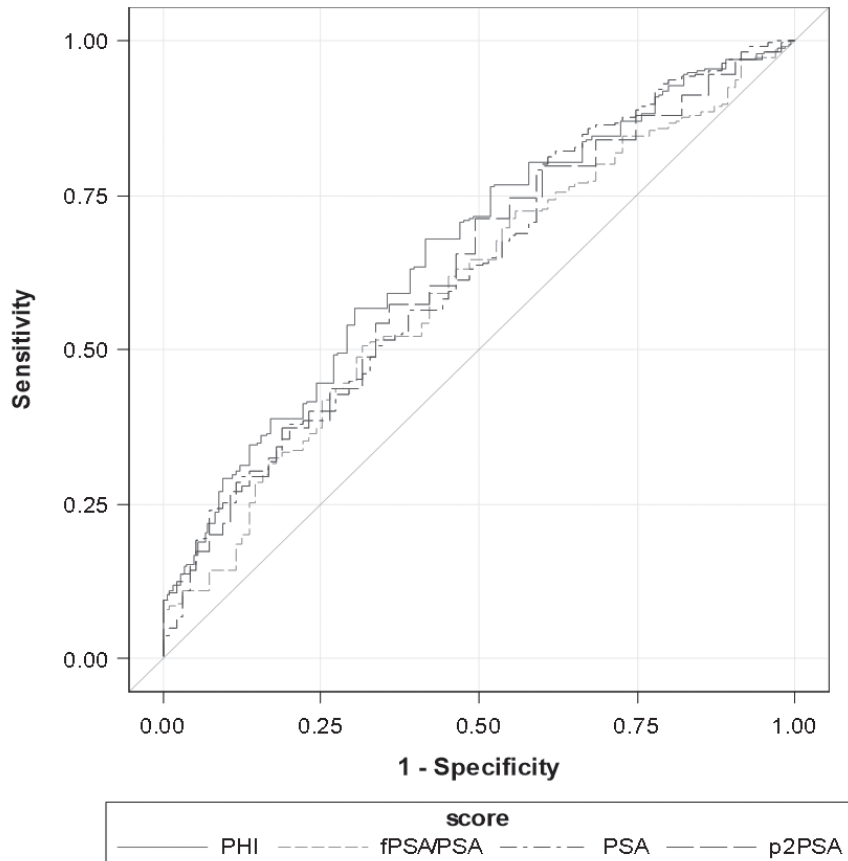


Fig. 1. Receiver operating characteristic curves of assessed parameters according to the biopsy Gleason score (GS6 vs GS \geq 7). Details stated in Table 4.

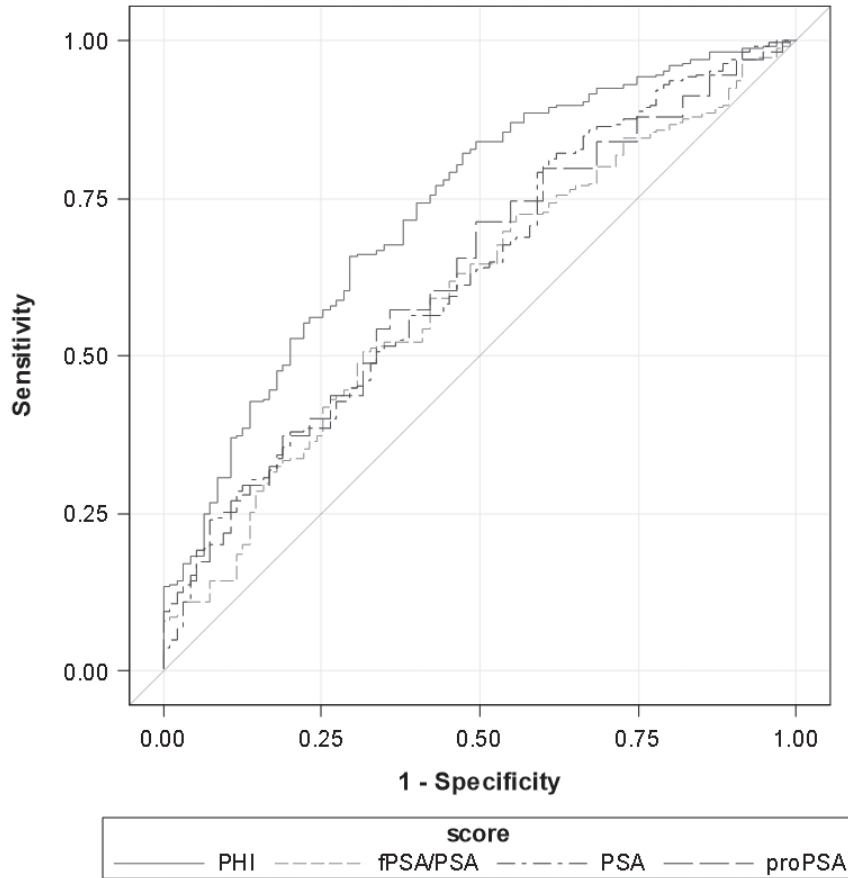


Fig. 2. Receiver operating characteristic curves of assessed parameters for the definitive Gleason score after radical prostatectomy (GS6 vs GS \geq 7). Details stated in Table 4.

Table 5: Cut-off PHI based on the post-operative Gleason score (GS6 vs GS \geq 7).

Cut-off PHI	Specificity (%)	Sensitivity (%)	PV+ (%)	PV- (%)	RR
33.95	28.17	95.22	26.68	95.55	5.99
38.72	41.43	90.10	37.30	91.54	4.41

PV+; positive predictive value, PV-; negative predictive value, RR; relative risk.

a genomické testy založené na analýze prostatické tkáně mohou být dalšími slibnými možnostmi z hlediska např. diferenciální diagnostiky [21]. Z pohledu prognostického významu je však v recentní přehledové publikaci zaměřené na biomarkery PC zmíněný PCA3 v porovnání s PHI uváděn jako marker méně vhodný [22]. V souladu s touto přehledovou prací naše data rovněž prokazují možnost využití PHI jako parametru vhodného k identifikaci pacientů s GS6 nálezem.

Jednou z dalších aktuálních otázek je radikálnost chirurgického zákroku u pacientů s PC. Základními možnostmi jsou RP a šetrnější tzv. nervy šetřící RP. Druhý zmiňovaný zákrok má neoddiskutovatelný příznivý efekt na zachování erektilní funkce, pooperační močovou inkontinenci a tedy celkovou kvalitu života pacienta po zákroku [16]. Dle doporučení EAU může být nervy šetřící zákrok proveden bezpečně u mužů s low-risk PC. Pacienti s high-risk nálezem a přítomností extrakapsulárního nálezu (kategorie T3 podle TNM klasifikace) ve stádiu GS7 a vyšším dle biopsie jsou k tomuto výkonu kontraindikováni. K predikci šíření PC extrakapsulárně jsou t.č. užívány nomogramy, současně též multiparametrická magnetická rezonance napomáhá k odlišení low- a high-risk pacientů [18]. V naší studii jsme se pokusili stanovit cut-off hodnotu pro PHI založenou na pooperačním GS k odlišení GS6 a GS \geq 7 nálezů. Cut off hodnota musí být nastavena tak, aby pouze pacienti s high-risk nálezy měli s nejvyšší pravděpodobností hodnoty vyšší než stanovená mez. Vybrali jsme hodnoty PHI 34 a 39. (Tabulka 5). Je-li nádor klasifikován jako GS6 a PHI hodnota je pod 34 (39), existuje vysoká pravděpodobnost, že se jedná o low-grade nádor. Naše závěry jsou velmi podobné závěrům uvedeným v Doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Aktuální doporučení NCCN k časně detekci PC uvádí, že u mužů s PSA>3 μ g/l a PHI>35 je vysoká pravděpodobnost přítomnosti high-grade PC [21].

Jak je patrné z výsledků naší práce, PHI napomáhá v souvislosti s hodnocením GS lepší identifikaci nálezů, které jsou dle definitivní histologie hodnoceny jako GS6. Důsledkem je možnost lépe identifikovat pacienty indikované k observaci nebo šetrnějšímu chirurgickému zákroku.

Závěr

Testovali jsme panel aktuálních parametrů užívaných v diagnostice a sledování pacientů s PC a jejich schopnost odlišit mezi GS6 nálezy a nálezy GS \geq 7. Prokázali jsme, že PHI je parametr s nejlepšími vlastnostmi z testovaného panelu. PHI může lépe odlišit GS6 nálezy a zjednodušit rozhodování při volbě správného

léčebného postupu u pacientů s PC. Jedná se o užitečný marker při rozhodování mezi aktivním sledováním a RP. V případech, kdy je indikována chirurgická léčba, může PHI napomoci při rozhodování mezi šetrnějším nebo radikálnějším postupem. Navzdory pozitivním zkušenostem s PHI je vyhledávání nových biomarkerů za účelem posouzení agresivity nálezů stále nezbytné.

Literatura:

1. **Fuchsova, R., Topolcan, O., Windrichova, J., et al.** PHI in the Early Detection of Prostate Cancer. *Anticancer. Res.* 2015, 35(9), p. 4855–7.
2. **Wilt, T. J., Jones, K. M., Barry, M. J., et al.** Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl. J Med.*, 2017, 377(2), p. 132-142. doi: 10.1056/NEJMoa1615869.
3. **Maxeiner, A., Kilic, E., Matalon, J., et al.** The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy - analysis in 437 patients. *Oncotarget* 2017. doi: 10.18632/oncotarget.17476. [Epub ahead of print].
4. **Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., et al.** The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg. Pathol.*, 2016, 40(2), p. 244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
5. **Epstein, J. I., Zelefsky, M. J., Sjoberg, D. D., et al.** A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.*, 2016, 69(3), p. 428–35.
6. **Fossati, N., Buffi, N. M., 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.*, 2016, 68(1), p. 132–8.
7. **Kulac, I., Haffner, M. C., Yegnasubramanian, S., Epstein, J. I., De Marzo, A. M.** Should Gleason 6 be labeled as cancer? *Curr. Opin. Urol.*, 2015, 25(3), p. 238–45.
8. **Carter, H. B., Partin, A. W., Walsh, P. C., et al.** Gleason Score 6 Adenocarcinoma: Should It Be Labeled As Cancer? *J Clin. Oncol.*, 2012, 30(35), p. 4294–6.
9. **Pivovarcikova, K., Branzovsky, J., Bauleth, K., et al.** Radical prostatectomy – analysis of 191 cases examined using whole-mount section method *Czech Urol.*, 2014, 18(1), p. 26–32.
10. **DeLong, E. R., DeLong, D. M., Clarke-Pearson, D. L.** Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics*, 1988, 44(3), p. 837–45.
11. **Lepor, A., Catalona, W. J., Loeb, S.** The Prostate Health Index: Its Utility in Prostate Cancer Detection. *Urol. Clin. North. Am.*, 2016, 43(1), p. 1-6. doi:10.1016/j.ucl.2015.08.001.

12. **Sanda, M., Wei, J., Broyles, D., Shin, S., Partin, A., Klee, G., et al.** (2013) Evaluation of the Prostate Health Index (PHI) for improving prostate cancer detection and identification of clinically significant prostate cancer in the 4 to 10 ng/mL PSA range. In: *Proceedings of American Urological Association Annual Meeting*, San Diego.
 13. **Lazzeri, M., Haese, A., Abrate, A., et al.** Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheuS project. *BJU Int.*, 2013, 112(3), p. 313–21.
 14. **Wang, W., Wang, M., Wang, L. et al.** Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.*, 2014, 4, p. 5012.
 15. **Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M., Joniau, S. et al.** European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.*, 2008, 53(1), p. 68-80.
 16. **Toren, P., Alibhai, S. M., Matthew, A., et al** The effect of nerve-sparing surgery on patient-reported continence post-radical prostatectomy. *Can. Urol. Assoc. J.*, 2009, 3(6), p. 465-70.
 17. **Friedersdorff, F., Groß, B., Maxeiner, A., et al.** Does the Prostate Health Index Depend on Tumor Volume?—A Study on 196 Patients after Radical Prostatectomy. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, 18(3), p. 488.
 18. **Beauval, J. B., Cabarrou, B., Gandaglia, G., et al.** External validation of a nomogram for identification of pathologically favorable disease in intermediate risk prostate cancer patients. *Prostate*. 2017, 77(8), p. 928-933. doi: 10.1002/pros.23348.
 19. **Gandaglia, G., Schiffmann, J., Schlomm, T., et al.** Identification of pathologically favorable disease in intermediate-risk prostate cancer patients: Implications for active surveillance candidates. *Prostate*. 2015, 75(13), p. 1484-91. doi: 10.1002/pros.23040.
 20. **Hendriks, R. J., van Oort, I. M., Schalken, J. A.** Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*, 2017, 20(1), p. 12–9.
 21. NCCN Guidelines Version 1.2018, Prostate Cancer Early Detection, *National Comprehensive Cancer Network*, 2018.
 22. **Lamy, P. J., Allory, Y., Gauchez, A. S., et al.** Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur. Urol. Focus*, 2017, 7(17), Ahead of print
- Tato studie byla podpořena z projektu Ministerstva zdravotnictví České republiky Institucionální podpora na dlouhodobý koncepční rozvoj výzkumné organizace 00669806 – FN Plzeň.*
- Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.*
- Do redakce došlo 24. 10. 2018

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Brož

Ústav klinické biochemie a hematologie FN Plzeň

Fakultní nemocnice Plzeň

Alej Svobody 80

304 60 Plzeň

Email: brozp@fnplzen.cz