



Sensitivity and specificity of prostate health index (PHI), for the scrutiny of prostate cancer, avoiding the practice of unnecessary biopsies

Sensibilidad y especificidad del índice de salud prostática (PHI), para el escrutinio de cáncer prostático, evitando la práctica de biopsias innecesarias

Brenda Maleni Ángeles-Gómez,¹ Lizett Castrejón-Delgado.^{1*}

Abstract

Objective: To determine the sensitivity and specificity of the prostate health index (PHI) for prostate cancer screening in Mexican population with total prostate antigen (PSA) levels greater than 4ng/mL, in a second level hospital.

Method: An exploratory, cross-sectional, retrospective, diagnostic test-type study was performed in a second level hospital. Data were collected from 84 patients who underwent prostate biopsy, selected through the review of laboratory studies. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, ROC curve and the area under the curve (AUC) were measured.

Results: The sensitivity and specificity of the PHI obtained was 82 % and 84 % respectively. We considered 43 points as the optimal cutoff given by the ROC curve, with an area under the curve of 0.930; likewise, the positive predictive value was 72 % and the negative predictive value was 90%.

Limitations: The main limitation is the sample size.

Originality: It is necessary the application of new biomarkers as a screening method with a greater reliability for the diagnosis of prostate cancer to avoid the unnecessary practice of biopsies in Mexican population.

Conclusions: The study demonstrated a good prostate health index (PHI) sensitivity and specificity.

Citación: Ángeles-Gómez B. M., Castrejón-Delgado L. *Sensibilidad y especificidad del índice de salud prostática (PHI), para el escrutinio de cáncer prostático, evitando la práctica de biopsias innecesarias.* *Rev Mex Urol.* 2024;84(1): pp. 1-9

¹. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México. México.

Recepción: 11 de febrero de 2023.
Aceptación: 14 de febrero de 2024.



Keywords:

Diagnosis, prostate cancer, prostate specific antigen, prostate health index

Autor de correspondencia:

*Lizett Castrejón-Delgado. Dirección: Unidad de Investigación en Gerontología, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Guelatao No. 66, Col. Ejército de Oriente, Ciudad de México, México CP 09230, México. lizettcastrejon@hotmail.com.

Resumen

Objetivo: Determinar la sensibilidad y especificidad del índice de salud prostática (PHI) para el escrutinio de cáncer de próstata en población mexicana con niveles de antígeno prostático (PSA) total mayor a 4ng/mL, en un hospital de segundo nivel.

Método: Se realizó un estudio exploratorio, transversal analítico y retrospectivo, de tipo prueba diagnóstica, en un hospital de segundo nivel. Se recolectaron datos de 84 pacientes que fueron sometidos a biopsia de próstata, seleccionados mediante la revisión de estudios de laboratorio. Se midió la sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo, curva ROC y el área bajo la curva (AUC).

Resultados: La sensibilidad y especificidad del PHI obtenidas fue de 82 % y 84 % respectivamente. Consideramos como punto de corte óptimo 43 puntos dado por la curva ROC, con un área bajo la curva de 0.930; así mismo, el valor predictivo positivo fue de 72 % y el valor predictivo negativo de 90 %.

Limitaciones: La limitación principal es el tamaño de muestra.

Originalidad: Es necesario la aplicación de nuevos biomarcadores como método de cribado con una mayor confiabilidad para el diagnóstico de cáncer de próstata para evitar la práctica innecesaria de biopsias en población mexicana.

Conclusiones: El estudio demostró una sensibilidad y especificidad del índice de salud prostática (PHI) buena.

Palabras clave:

Diagnóstico, cáncer de próstata, antígeno prostático específico, índice de salud prostática

Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia maligna diagnosticada con mayor frecuencia a nivel mundial y la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres; 375 000 muertes anuales en todo el mundo en 2020.⁽¹⁾ La incidencia aumenta conforme avanza la edad, se considera que más del 80 % de los hombres desarrollarán CaP a los 80 años; en general, un 90 % de los casos se diagnostican en mayores de 65 años.^(1,2)

El diagnóstico de CaP se basa principalmente en los niveles de antígeno prostático específico (PSA), exploraciones físicas para detectar la presencia del tumor y biopsias de tejido prostático.^(1,3) El PSA es el marcador bio-

químico tumoral de mayor uso, sin embargo, su especificidad y sensibilidad son relativamente bajas, 45 % y 82 % respectivamente,⁽⁴⁾ siendo controvertido el valor de esta prueba.⁽¹⁾

Se sabe que la fracción libre de PSA está más elevada en hombres con hiperplasia benigna prostática (HBP) que de hombres con CaP.^(5,6) También, los pacientes con CaP tienen un cociente PSA libre/PSA total más bajo que los pacientes con HBP, si el cociente es superior a 18 probablemente se trate de un adenoma y si el valor es inferior normalmente se indica una biopsia para descartar malignidad.⁽⁶⁾ Como consecuencia del uso generalizado de PSA en el

procedimiento de detección del CaP es la exposición de los pacientes al sobrediagnóstico y sobretratamiento, siendo que no es específico del cáncer y no distingue entre cáncer indolente y agresivo.⁽⁷⁾ Para confirmar de manera confiable y concluyente un diagnóstico se utiliza la biopsia como estándar, tomando en cuenta dos criterios para que un paciente sea candidato a este procedimiento: un tacto rectal sospechoso y un resultado de PSA mayor a 4 ng/mL. Es importante informar al paciente sobre los riesgos asociados al procedimiento de la biopsia, tales como sangrado (sangrado rectal, hematospermia y hematuria) y fiebre (infecciones del tracto urinario y sepsis), presentes en un 2 % al 20 % en las intervenciones,⁽³⁾ siendo la sepsis un riesgo clínicamente significativo que ocurre hasta en un 5 % de los casos.⁽⁸⁾

En este contexto se han desarrollado biomarcadores circulantes y urinarios y, variables clínicas, o la combinación de éstos para minimizar el sobrediagnóstico sin perder la identificación de tumores agresivos. En este sentido, la puntuación del índice de salud prostática (PHI) para el diagnóstico de CaP como prueba no invasiva, consiste en una herramienta matemática multifactorial que combina los resultados del PSA libre (fPSA), PSA total (tPSA) y la isoforma [-2]proPSA (p2PSA); esta se sintetiza preferentemente en tejido canceroso por lo que su valor aumenta significativamente en el suero de hombres con CaP.^(1,7) De tal manera que PHI es un análisis de sangre simple que supera a cualquiera de sus componentes individuales para la identificación de cáncer, varios estudios de Europa y América han demostrado su eficacia,⁽⁹⁾ por lo que el objetivo de este estudio es determinar la sensibilidad y especificidad del índice de salud prostática (PHI) para el escrutinio de cáncer de próstata en población mexicana.

Método

El presente estudio es exploratorio, transversal analítico y retrospectivo, de tipo prueba diagnóstica. Se incluyeron datos de 84 sujetos mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia, hombres de 50 a 70 años con probable cáncer de próstata (CaP) que fueron atendidos dentro del Hospital General Dr. Manuel Gea González en un periodo de tiempo de enero a noviembre del 2022 con tPSA mayor a 4 ng/mL.

Fueron sujetos de rechazo aquellos expedientes de pacientes que ya habían recibido tratamiento contra CaP o que no contaran con resultado de biopsia, valores de tPSA, fPSA o PHI.

Los valores de tPSA y fPSA fueron extraídos de la base de datos del laboratorio clínico del Hospital los cuales se determinaron por quimioluminiscencia en el equipo DXI 800. El valor del biomarcador PHI se calculó con la fórmula: $PHI = (p2PSA/fPSA) \times tPSA$. Por otra parte, se obtuvieron los resultados de las biopsias del área de patología, siendo éste el método estándar de oro para el diagnóstico de cáncer de próstata.

Para el análisis estadístico se consideró la normalidad de los datos con la prueba Kolmogorov-Smirnov, se utilizó la prueba t de student para los datos con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para los datos no normales, se expresaron las variables cuantitativas con media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Por otra parte, para evaluar la eficacia del índice de salud prostática (PHI), de acuerdo con la curva ROC se eligió el mejor punto de corte, se calculó la sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivo y negativo (VPP, VPN). También

se analizó el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1) a diferentes puntos de corte y se estimó la concordancia entre el PHI con la biopsia con el estadístico Kappa de Cohen (k). El análisis se llevó a cabo utilizando el programa estadístico SPSS versión 20.

Resultados

La población de estudio estuvo conformada por 84 hombres de 50 a 70 años, en el Cuadro 1 se describen las características. De acuerdo con la biopsia, se observa 28 hombres con cáncer de próstata (33 %). La edad promedio de la población fue de 63 ± 5 años. No se observan diferencias significativas en el PSA total y libre entre los individuos con y sin cáncer, pero si hay diferencia en las medianas del PHI 62.6 (46.9, 149.5) vs. 27.9 (18.9, 37.0), $p = 0.001$.

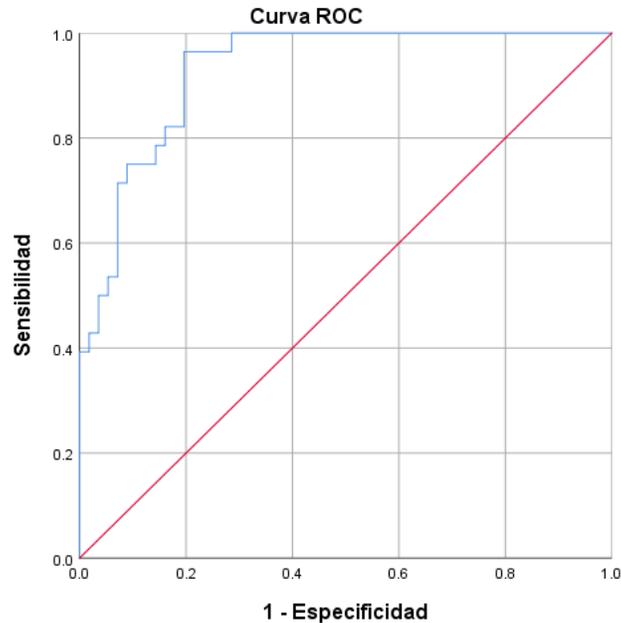
Cuadro 1. Características de la población de estudio

Parámetro	Total (n=84)	Con CaP (n=28)	Sin CaP (n=56)	Valor de p
Edad (años)	63 ± 5	62 ± 6	63 ± 5	0.902
PSA total (ng/mL)	10.3 (6.4, 15.8)	11.9 (7.3, 24.3)	9.9 (5.7, 14.8)	0.219
PSA libre (ng/mL)	1.6 (0.9, 2.8)	1.4 (0.9, 3.2)	1.8 (1.0, 2.7)	0.740
PHI	36 (26, 56)	62.6 (46.9, 149.5)	27.9 (18.9, 37.0)	0.0001

CaP: cáncer de próstata, PSA: antígeno prostático específico, PHI: índice de salud prostática. Se presenta promedio \pm desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). Se comparan los grupos Con CaP vs Sin CaP, prueba t de student, prueba U de Mann-Whitney.

De acuerdo con la curva ROC, con un AUC de 0.930, el mejor punto de corte para considerar la práctica de biopsia utilizando el valor de PHI es de 43 puntos (Figura 1), obteniendo una sensibilidad para la prueba de PHI del 82 % (IC_{95%}: 74-90 %) y especificidad del 84 % (IC_{95%}: 76-92 %); así mismo su valor predictivo positivo fue de 72 % (IC_{95%}: 62-81 %) y su valor predictivo negativo de 90 % (IC_{95%}: 84-96 %).

Figura 1. Curva ROC del Índice de Salud Prostática (PHI)



En el Cuadro 2 se describe las sensibilidades a distintos puntos de corte, de acuerdo con la capacidad que tiene la prueba de detectar a los enfermos, el mejor punto de corte es a partir de los 40 puntos, con índice de Youden de 0.697. Por otra parte, se observó concordancia entre el PHI y la biopsia $k = 0.65$, ($IC_{95\%}$: 55-75 %).

Cuadro 2. Sensibilidad, 1- especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la prueba de índice de salud prostática en diferentes puntos de corte

Punto de corte	Sensibilidad	1-Especificidad	VPP	VPN	Índice de Youden
10	1.000	0.964	0.342	1.000	0.036
20	1.000	0.732	0.406	1.000	0.268
30	1.000	0.375	0.571	1.000	0.625
40	0.893	0.196	0.694	0.938	0.697
50	0.750	0.089	0.808	0.879	0.661
60	0.500	0.054	0.824	0.791	0.446
70	0.464	0.036	0.867	0.783	0.428
80	0.429	0.018	0.923	0.775	0.411
90	0.393	0.018	0.917	0.764	0.375
100	0.321	0.000	1.000	0.747	0.321
150	0.250	0.000	1.000	0.727	0.250
200	0.143	0.000	1.000	0.700	0.143
250	0.107	0.000	1.000	0.691	0.107
300	0.071	0.000	1.000	0.683	0.071
350	0.071	0.000	1.000	0.683	0.071

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo

Discusión

Son múltiples las causas por las cuales el PSA puede elevarse, aproximadamente del 25-30 % de los casos con PSA elevados son identificados correctamente como cáncer.⁽¹⁾ La biopsia de próstata es el único procedimiento para el diagnóstico del CaP, sin embargo, el sobrediagnóstico y complicaciones de “biopsias innecesarias” han llevado a desarrollar pruebas de detección alternativas previas a la biopsia. En este sentido, el PHI comparado con otros biomarcadores ha demostrado ser similar o mejor para la predicción del CaP,^(10,11) de tal manera que su uso se prefiere frente a otros biomarcadores.⁽¹²⁾ En la actualidad con la llegada de tecnologías genómicas y proteómicas avanzadas se han desarrollado otras pruebas de detección alternativas previas a la biopsia.⁽¹³⁾ Sin embargo, el PHI, además de ser la prueba menos costosa de los biomarcadores de CaP disponibles en Estados Unidos,⁽¹⁴⁾ muestra evidencia de su precisión para predecir el resultado de la biopsia de próstata y así evitar la biopsia innecesaria.⁽¹⁵⁾

El rendimiento de un biomarcador puede ser evaluado con distintas métricas tales como el área bajo la curva (AUC), la sensibilidad, la especificidad, además del valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) que dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población de interés.⁽¹⁴⁾ En este estudio, el análisis ROC mostró que PHI tiene mayor capacidad predictiva (AUC) respecto a otros reportados.⁽¹⁶⁻²⁰⁾ Así mismo, los valores de corte reportados por otros estudios son menores a nuestros hallazgos.^(16,21,22) La sensibilidad de PHI obtenida en este estudio es similar a lo reportado en un metaanálisis, no así la especificidad la cual es más alta a lo reportado,⁽²³⁾ un metaanálisis más reciente re-

porta una sensibilidad y especificidad de PHI para la detección de CaP de 0.791 (IC_{95%}: 0.739 a 0.834) y 0,625 (IC_{95%}: 0.560 a 0.686), respectivamente.⁽²⁴⁾ Respecto al índice Youden, un estudio reporta que un valor de corte de 45.9 para PHI en biopsias reduciría el número de biopsias negativas en un 77.3%.⁽²⁵⁾

Los resultados de este estudio retrospectivo deben interpretarse con sus limitaciones, como el pequeño tamaño de la muestra dado por conveniencia, la estrategia de reclutamiento, las características de la población, el método de biopsia de próstata y el grado de Gleason. Sin embargo, los hallazgos obtenidos son consistentes con la literatura, el PHI parece ser una buena herramienta con buena sensibilidad y especificidad para ser considerado como biomarcador para el escrutinio de CaP.

Conclusión

De acuerdo con los hallazgos obtenidos, se demuestra que el PHI tienen buena sensibilidad y especificidad para ser considerado como buen biomarcador para el escrutinio de CaP y así reducir la práctica de biopsias innecesarias y así mismos los riesgos que conlleva dicha práctica, sin embargo, no debe considerarse como un marcador aislado.

Taxonomía CRediT

Brenda Maleni Ángeles-Gómez: análisis e interpretación de datos, redacción del borrador original.

Lizett Castrejón-Delgado: interpretación de datos, revisión y edición de la redacción.

Agradecimientos

A la QFB **Silvia Villanueva Recillas** y QC **Judith Rodríguez Medina** del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

Financiamiento

Las autoras declaran no tener fuente de financiamiento.

Conflicto de interés

Las autoras declaran no conflictos de interés.

Referencias

1. Leslie SW, Soon-Sutton TL, R I A, Sajjad H, Skelton WP. Prostate Cancer. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Islas Pérez LÁ, Martínez Reséndiz JI, Ruiz Hernández A, Ruvalcaba Ledezma JC, Benítez Medina A, Beltran Rodríguez MG, et al. Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención. *Journal of Negative and No Positive Results*. 2020;5(9): 1010–1022. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.3686>.
3. Castillejos-Molina RA, Gabilondo-Navarro FB, Castillejos-Molina RA, Gabilondo-Navarro FB. Prostate cancer. *Salud Pública de México*. 2016;58(2): 279–284. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i2.7797>
4. Jara Rascón J, Subirá Ríos D, Lledó García E, Martínez Salamanca JI, Moncada Iribarren I, Hernández Fernández C. Evaluación del antígeno específico prostático (PSA) ajustado al volumen de la zona transicional en la detección del cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*. 2005;29(5): 485–492.
5. Morejón WV, Sena BJ, Vega YP, Águila Y de la CR, García IC. Antígeno prostático específico como predictor del diagnóstico de adenocarcinoma prostático. *Revista Finlay*. 2015;5(4): 221–227.
6. Gelpi-Méndez JA, Gómez-Fernández E, Martín-Barallat J, Cortés-Arcas MV, Monsonis-Artero JV, Calvo-Mora A. Valores de referencia del antígeno prostático específico (PSA) en 63.926 trabajadores sin síntomas prostáticos que participaron en el cribado de cáncer de próstata desarrollado por la Sociedad de Prevención de Ibermutuamur durante el año 2006. *Actas Urológicas Españolas*. 2010;34(8): 669–676.
7. Ferro M, De Cobelli O, Lucarelli G, Porreca A, Busetto GM, Cantiello F, et al. Beyond PSA: The Role of Prostate Health Index (phi). *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4): 1184. <https://doi.org/10.3390/ijms21041184>.
8. Zegarra-Montes L, Sarria-Bardales G, Martínez-Perez D, Del-Castillo-Pacora R, Dyer-Velarde-Álvarez R, Trelles-De-Belaunde M. Viabilidad y seguridad de la biopsia prostática transperineal en la era de fusión de imágenes por resonancia magnética cognitiva/ultrasonido en la detección del cáncer. *Acta Médica Peruana*. 2022;39(2). <https://doi.org/10.35663/amp.2022.392.2331>.
9. Lepor A, Catalona WJ, Loeb S. The Prostate Health Index. *Urologic Clinics of North America*. 2016;43(1): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2015.08.001>.
10. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health

- Index for Predicting Prostate Cancer. *European Urology*. 2015;68(1): 139–146. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.010>.
11. **Yáñez-Castillo YM, Melgarejo-Segura MT, Funes-Padilla C, Folgueral-Corral ME, García-Larios JV, Arrabal-Polo MA, et al.** Prostate health index (PHI) as an accurate prostate cancer predictor. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2023;149(11): 9329–9335. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-04860-6>.
 12. **Seisen T, Rouprêt M, Brault D, Léon P, Cancel-Tassin G, Compérat E, et al.** Accuracy of the prostate health index versus the urinary prostate cancer antigen 3 score to predict overall and significant prostate cancer at initial biopsy: PHI vs. PCA-3 to Detect Overall and Significant Prostate Cancer. *The Prostate*. 2015;75(1): 103–111. <https://doi.org/10.1002/pros.22898>.
 13. **Saini S.** PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. *Cellular Oncology*. 2016;39(2): 97–106. <https://doi.org/10.1007/s13402-016-0268-6>.
 14. **Farha MW, Salami SS.** Biomarkers for prostate cancer detection and risk stratification. *Therapeutic Advances in Urology*. 2022;14: 175628722211039. <https://doi.org/10.1177/17562872221103988>.
 15. **Abrate A, Lughezzani G, Gadda GM, Lista G, Kinzikeeva E, Fossati N, et al.** Clinical Use of [-2] proPSA (p2PSA) and Its Derivatives (%p2PSA and Prostate Health Index) for the Detection of Prostate Cancer: A Review of the Literature. *Korean Journal of Urology*. 2014;55(7): 436. <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.7.436>.
 16. **De La Calle C, Patil D, Wei JT, Scherr DS, Sokoll L, Chan DW, et al.** Multicenter Evaluation of the Prostate Health Index to Detect Aggressive Prostate Cancer in Biopsy Naïve Men. *Journal of Urology*. 2015;194(1): 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.01.091>.
 17. **Chiu ST, Cheng YT, Pu YS, Lu YC, Hong JH, Chung SD, et al.** Prostate Health Index Density Outperforms Prostate Health Index in Clinically Significant Prostate Cancer Detection. *Frontiers in Oncology*. 2021;11: 772182. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.772182>.
 18. **Le BV, Griffin CR, Loeb S, Carvalhal GF, Kan D, Baumann NA, et al.** [-2]Proenzyme Prostate Specific Antigen is More Accurate Than Total and Free Prostate Specific Antigen in Differentiating Prostate Cancer From Benign Disease in a Prospective Prostate Cancer Screening Study. *Journal of Urology*. 2010;183(4): 1355–1359. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.056>.
 19. **Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A.** Multicenter Evaluation of [-2]Proprostate-Specific Antigen and the Prostate Health Index for Detecting Prostate Cancer. *Clinical Chemistry*. 2013;59(1): 306–314. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.195784>.
 20. **Loeb S, Sokoll LJ, Broyles DL, Bangma CH, Van Schaik RHN, Klee GG, et al.** Prospective Multicenter Evaluation of the Beckman Coulter Prostate Health Index Using WHO Calibration. *Journal of Urology*. 2013;189(5): 1702–1706. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.149>.
 21. **Park H, Lee SW, Song G, Kang TW, Jung JH, Chung HC, et al.** Diagnostic Performance of %[-2]proPSA and Prostate Health Index for Prostate Cancer: Prospective, Multi-institutional Study. *Journal of Korean Medical Science*. 2018;33(11): e94. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e94>.
 22. **Lazzeri M, Haese A, Abrate A, De La Taille A, Redorta JP, McNicholas T, 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 International*. 2013;112(3): 313–321. <https://doi.org/10.1111/bju.12217>.
23. Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2013;51(4): 729–739. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0410>.
24. Agnello L, Vidali M, Giglio RV, Gambino CM, Ciaccio AM, Lo Sasso B, et al. Prostate health index (PHI) as a reliable biomarker for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2022;60(8): 1261–1277. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0354>.
25. Lopes Vendrami C, McCarthy RJ, Chatterjee A, Casalino D, Schaeffer EM, Catalona WJ, et al. The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods. *Urology*. 2019;129: 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.03.018>.