

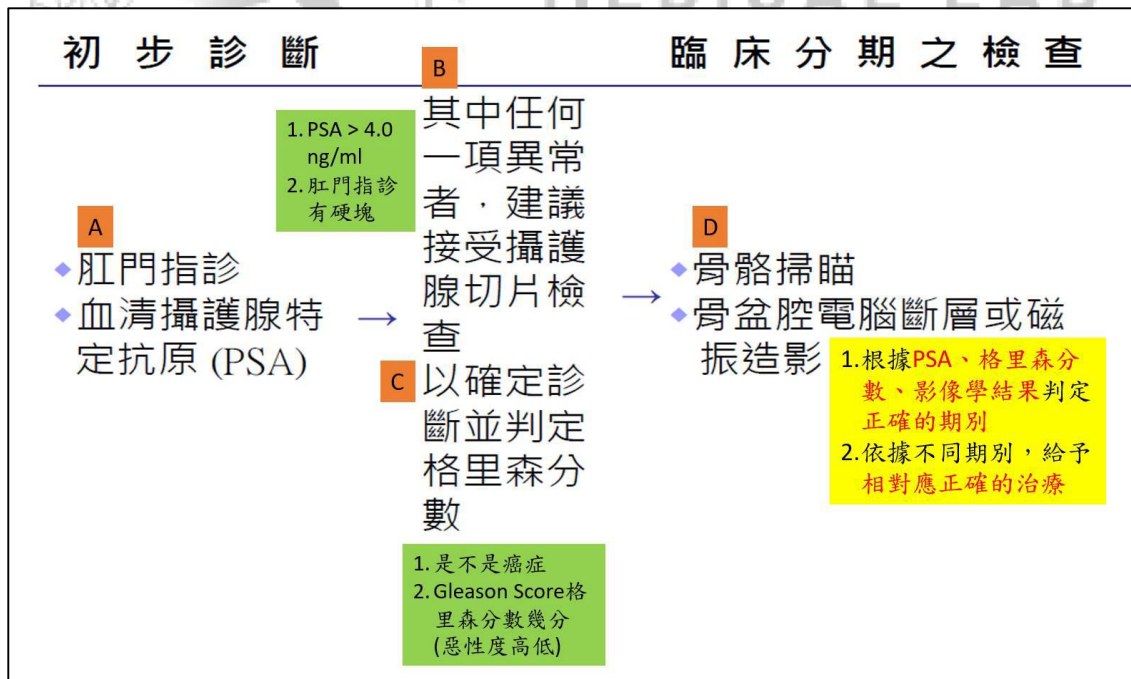
攝護腺健康指數 PHI 臨床實務應用

蕭瓊子技術主任 中國醫藥大學附設醫院檢驗醫學部、中國醫藥大學
 陳俞君醫檢師 中國醫藥大學附設醫院檢驗醫學部
 張煜昌組長 中國醫藥大學附設醫院檢驗醫學部
 薛博仁部主任 中國醫藥大學附設醫院檢驗醫學部、中國醫藥大學

攝護腺癌(Prostate Cancer, PCa)是最常見的非皮膚性惡性腫瘤，也是全球男性癌症死亡的第三大原因。與白種人相比，亞洲人的 PCa 發病率較低且存活率更高。然而，近年來東亞地區 PCa 的發病率和死亡率迅速上升。在台灣，PCa 發生率約為每 100,000 人 28.8 例，與日本和新加坡相似，PCa 是台灣男性第五大常見的癌症¹。

一、攝護腺癌(PCa)的正常診斷流程

自 1994 年開始，全世界建議每一位 45 歲以上男性，都應每一年定期接受(A)抽血 PSA 檢測與肛門指診檢查。如果 PSA>4.0ng/mL 或肛門指診發現有硬塊，就應接受(B)『經直腸超音波導引攝護腺切片』；(C)切片結果如確診為 PCa，則需了解腫瘤的惡性度高低(格里森分數 Gleason Score 由低至高為 6~10 分，滿分為 10 分，分數越高惡性度越大)；(D)確診是 PCa 後，也必須安排全身骨骼掃描+高階多參數磁共振造影 multi-parametric Magnetic Resonance Imaging(mpMRI)(建議首選)/電腦斷層 Computed Tomography(CT)檢查，以確定癌症期別²。



圖一、攝護腺癌的正常診斷流程圖²

資料來源：台灣泌尿科醫學會泌尿腫瘤委員會發行之攝護腺(前列腺)癌診治共識
 (2011 年 9 月 25 日出版)

二、PSA 應用於攝護腺癌(PCa)優缺點

在台灣，PSA 抽血檢測優點為健保可給付 400 點，故可用於泌尿科常規檢查。缺點是，針對 PCa 而言 PSA 特異性較低，不可避免地導致許多不必要的切片以及相關副作用¹。根據臺北榮總 2015 年統計台灣健保資料庫的報告，12,968 位 PSA>4.0ng/mL 病人接受切片，4,669 位病人(36.0%)的切片結果為陽性(即為 PCa)；副作用部分，1,266 位病人(9.76%)出現解尿困難需要暫時性插尿管、855 位病人(6.59%)切片後 7 日內感染發燒需要住院接受 6 劑以上點滴抗生素治療、148 位病人(1.14%)明顯血尿需要輸血或是內視鏡處理血塊、切片後 30 日內 32 位病人(0.25%)死亡、17 位病人(0.13%)直接因切片導致的敗血症而死亡²。所以臨床上需要一個比 PSA 更具特異性的生物標記，可增加中高惡性度 PCa(格里森分數 7~10 分)診斷能力、降低低惡性度癌症(格里森分數 6 分)的過度診斷，以期能避免許多不必要的切片及相關副作用¹。

三、PHI 是更好的攝護腺癌(PCa)診斷工具

美國食品藥物管理局 FDA 於 2012 年正式核准，攝護腺健康指數 PHI 在傳統 PSA 4~10ng/mL 時，可以當作是否要建議病人接受攝護腺切片的第二參考依據；同時攝護腺健康指數 PHI 也明確的被納入美國 PCa 早期診斷建議指南 NCCN 準則，這樣才能增加切片診斷的精準性，並減少不必要的切片檢查與併發症的發生²。

近年來全球已經有許多 PHI 研究，包括台灣本土(台大醫院及中國附醫)研究，均得到 PHI 可以增加 PCa 診斷準確度；比 PSA 敏感度、特異性更好；同時可避免約三成不必要切片的相同結論^{1,4}。

2019 年 4 月泌尿領域世界排名第一的 European Urology 期刊發表，在全世界最大亞洲華人研究共 1,149 位 PSA 4~10ng/mL 中，接受『經直腸超音波導引+經直腸攝護腺平均切片(Systematic biopsy)12 針』的病理結果顯示，PCa/中高惡性度 PCa(格里森分數 7~10 分)切片陽性率很低，只有 13.0%/8.1%；如透過多抽血加驗攝護腺健康指數 PHI>35 再安排切片，PCa 切片陽性率可以提高 4.7 倍，中高惡性度 PCa 陽性率可以提高 8.6 倍，最多可減少 71%不必要的切片；但如只單靠抽血還是有可能會遺漏診斷 18%中高惡性度 PCa 的風險。若降低閾值至 PHI>30 才安排切片，只會遺漏診斷 11%中高惡性度 PCa，但還是可以減少 56%不必要的切片檢查。然而，任何檢驗均有其限制且沒有絕對完美的標準，針對華人在 PSA 4~10ng/mL 時，第二參考依據攝護腺健康指數 PHI 的閾值要用 30 或是 35，或是更高/更低的數值才建議要切片檢查，應由醫師視病人個別狀況與病人共同討論來做決定，重點取決於醫病雙方可以接受多少切片副作用與遺漏中高惡性度 PCa 的風險^{2,5}。

四、PHI 可預測 6 年後中高惡性度攝護腺癌(PCa)的風險

香港研究團隊於 2008 年至 2015 年期間收集了 569 位 PSA 為 4~10ng/mL 的病患進行攝護腺切片，並這些患者具有初始 PHI 報告。他們審查了最初切片為陰性病患電子臨床記錄，其中有 461 位有完整的追蹤紀錄(中位數為 77 個月)。過程中被診斷為 PCa/中高惡性度 PCa 陽性率為 8.2%/4.8%。他們將初始 PHI 數據依數值高低分組，並加入攝護腺健康指數密度 PHI Density(為 PHI 數值除以攝護腺總體積；簡稱 PHID)。所得結論發現到初始的

PHI 或 PHID 數值，可預測初始攝護腺切片陰性的男性患者其 6 年後罹患中高惡性度 PCa 的風險。當 $PHI \geq 35$ 或 $PHID \geq 1.2$ 男性有較高風險需要更密切的追蹤和反復檢查；而 $PHI < 25$ 或 $PHID < 0.4$ 的男性風險較低，可以較低頻率追蹤和反復檢查即可⁶。

五、PHI 與高階多參數磁振造影 mpMRI 的互補性

美國約翰霍普金斯大學醫學院泌尿外科 2018 年研究顯示，在所有臨床因子(年齡、種族、切片史)與 PSA 相關的血液標記(PSA、fPSA、PSA 密度 PSAD、%p2PSA、PHI、PHID)中，攝護腺健康指數密度 PHID 對中高惡性度 PCa 有最好的陽性診斷力；與 mpMRI 相比，PHID 對中高惡性度 PCa 的陽性診斷力也幾乎與 MRI 接近(41.8% vs 44.0%； $P=0.7$)；mpMRI 的 PIRADS (國際通用的標準評估方法「PI-RADS」系統，以 1 到 5 分判別罹癌的可能性，越高分機率越高) 也與 PHID 高度互補：在 PI RADS 1-2 沒有疑似病灶原本不會安排標靶切片(Target Biopsy)的病人，多驗 PHID 可以防止漏偵測出 100%中高惡性度 PCa 的病人；在 mpMRI 與所有 PSA 相關的血液標記(PSA、fPSA、PSAD、%p2PSA、PHI、PHID)因子的組合中，mpMRI 搭配 PHID 的組合，有最佳中高惡性度 PCa 的互補診斷率^{2,7}。

單項抽血攝護腺健康指數 PHI 雖然比不上高階多參數磁振造影 mpMRI 診斷力(mpMRI 可預先判斷攝護腺內有無疑似病灶)。但 PHI 相對較便宜、抽血方便快捷，一兩周內即可看報告判斷是否需要切片。但考量到兩者的價錢、時效性、住院與否等因素，每位病患自身的考量不盡相同。故醫師臨床會根據患者狀況與其共同討論進行決策²。

六、PHI 臨床決策影響力與效益分析

一項由美國四大泌尿外科集團所進行的大規模前瞻性 PHI 研究，他們設計了兩份問卷，分別記錄醫師在還未收到 PHI 報告結果前後，其對患者的管理決策計劃；藉此想要了解 PHI 測試的使用是否改變了醫師的醫療決策等行為模式。整體發現，PHI 影響了 72.5% 的患者管理決策計劃。在同樣達到約六成切片陽性率的情況下，有使用 PHI 測試時可降低 24% 不必要的切片。並同時減少約 9% 低惡性度癌症(格里森分數 6 分)的過度診斷。故適當使用 PHI 可以顯著改變醫師的管理決策計劃，協助他們提升診斷能力和管理病人⁸。

另外，香港中大團隊於 2019 年發表了關於使用 PHI 減少不必要切片的經濟效益評估。結果顯示使用 PHI 以閾值 35 來避免切片，每個個案雖多花 3000 港幣檢測 PHI，但可節省 7,988 港幣切片費用及 511 港幣切片副作用費用；相當於每個個案共可節省約 5,500 港幣；但仍可能遺漏 4.2% PCa 及 0.5% 中高惡性度 PCa 診斷。可提供以國家公共衛生政策角度評估整體效益⁹。

香港自 2016 年開始，政府保險給付 PSA 4~10ng/mL 的病人兩年一次切片前 PHI 檢測；自 2020 年開始，公費給付範圍更擴及 PSA 4~20ng/mL 的病人兩年一次切片前 PHI 檢測。臺灣自 2019 年在各醫院陸續開始提供自費攝護腺健康指數 PHI(約 2,200~2,500 元左右)抽血檢查服務，目前雖尚未納入健保給付，但在泌尿科醫學會推動與爭取下，希望近期就能聽到通過健保給付攝護腺健康指數 PHI 的好消息²。

參考文獻

1. Hsieh PF, Chang CH, Yang CR, Huang CP, Chen WC, Yeh CC, Chou EC, Chen KL, Lien CS, Chen GH, et al. Prostate Health Index (PHI) improves prostate cancer detection at initial biopsy in Taiwanese men with PSA 4-10 ng/mL. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018;34(8):461-466.
2. 蔣智宏、洪健華、黃昭淵。攝護腺癌症系列介紹-第一篇、精準攝護腺癌診斷。台北市：臺大醫院泌尿部、臺灣楓城泌尿學會版權所有；2023 第一版。[2023 年 4 月 24 日下載]。取自：<https://www.tmua.org.tw/health/53/content?page=1&continue=y>。
3. Wei TC, Lin TP, Chang YH, Chen TJ, Lin AT, Chen KK. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in Taiwan: A nationwide database study. *J Chin Med Assoc*. 2015;78(11):622-625.
4. Cheng YT, Chiang CH, Pu YS, Liu SP, Lu YC, Chang YK, Chang HC, Huang KH, Lee YJ, Chow PM, et al. The application of p2PSA% and prostate health index in prostate cancer detection: A prospective cohort in a Tertiary Medical Center. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 2):260-267.
5. Chiu PK, Ng CF, Semjonow A, Zhu Y, Vincendeau S, Houlgatte A, Lazzeri M, Guazzoni G, Stephan C, Haese A, et al. A multicentre evaluation of the role of the Prostate Health Index (PHI) in regions with differing prevalence of prostate cancer: adjustment of PHI reference ranges is needed for European and Asian settings. *Eur Urol*. 2019;75(4):558-561.
6. Liu AQ, Remmers S, Lau SY, Yip SY, Leung CH, Mak CW, Yee CH, Teoh JY, Hou SM, Roobol M, et al. Initial Prostate Health Index (phi) and phi density predicts future risk of clinically significant prostate cancer in men with initial negative prostate biopsy: a 6-year follow-up study. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022;25(4):684-689.
7. Druskin SC, Tosoian JJ, Young A, Collica S, Srivastava A, Ghabili K, Macura KJ, Carter HB, Partin AW, Sokoll LJ. Combining Prostate Health Index density, magnetic resonance imaging and prior negative biopsy status to improve the detection of clinically significant prostate cancer. *BJU Int*. 2018;121(4):619-626.
8. White J, Shenoy BV, Tutrone RF, Karsh LI, Saltzstein DR, Harmon WJ, Broyles DL, Roddy TE, Lofaro LR, Paoli CJ, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018;21(1):78-84.
9. Bouttall J, Teoh J, Chiu PK, Chan KS, Ng CF, Heggie R, Hawkins N. Economic evaluation of the introduction of the Prostate Health Index as a rule-out test to avoid unnecessary biopsies in men with prostate specific antigen levels of 4-10 in Hong Kong. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215279.