

نقش PSA در تشخیص زودرس سرطانهای پروستات

دکتر پرویز جیل عاملی، استاد گروه اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر حسین هل اطائی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی قزوین

P.S. A. in early diagnosis of prostate cancer

ABSTRACT

We report our experience with 124 patients were referred 70 our urology clinic in Sina hospital for urinary retention.

Serum PSA analyzed by using a monoclonal assay. All patients underwent digital rectal examination. The patients divided in 3 groups :

Group 1 (87 men) with a serum PSA level less than 4 ng/ml, Group 2 (26 men) with a serum PSA level 4-10 ng/ml and Group 3 (11 men) with a serum PSA level greater than 10 ng/ml.

After prostate biopsy and Trans Urethral Resection or open prostatectomy, of the 87 men in group 1, one man had cancer of the prostate, of the 26 men in group 2, Two men had cancer of the prostate and of the 11 men in group 3, nine men had prostatic Cancer.

خلاصه

۱۲۴ بیمار که بعلت احتباس ادراری به درمانگاه اورولوژی بیمارستان سینا مراجعه نموده بودند، پس از آنکه تحت (transrectal examination) TRE قرار گرفتند، ملاحظه گردید که هیچگونه سفتی که دال بر سرطان پروستات باشد، وجود نداشت. سطح PSA سرم در این بیماران به روش منوکلونال (Hybritech) اندازه گیری شد و بیماران به ۳ گروه تقسیم گردیدند. گروه اول دارای PSA کمتر از ۴ نانوگرم در میلی لیتر بودند (۸۷ نفر)، گروه دوم دارای PSA بین ۴-۱۰ نانوگرم در میلی لیتر بودند (۲۶ نفر) و گروه سوم دارای PSA بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر بودند (۱۱ نفر). سن بیماران بین ۵۵ تا ۸۶ سال متفاوت بود (سن متوسط

۷۰/۵ سال).

پس از انجام بیوپسی و عمل جراحی ملاحظه گردید که از گروه اول ۱ نفر، از گروه دوم ۲ نفر و از گروه سوم ۹ نفر مبتلا به کانسر پروستات بودند.

مقدمه

آنتی ژن اختصاصی پروستات (Prostatic Specific Antigen) PSA یک گلیکوپروتئین با وزن ملکولی ۳۳۰۰۰ دالتون بوده و فقط در پروستات و مایع منی (semen) وجود دارد. برای اندازه گیری سطح PSA سرم از دوروش استفاده می شود.

طریقه اول روش کلاسیک پلی کلونال (Yang) می باشد که بطریقه رادیوایمونواسی (radio-immunoassay) بوده و طریقه دوم روش منوکلونال (Hybritech) می باشد که بروش ایمونوآنزیماتیک (immuno enzymatic) انجام می گیرد. جدیداً PSA-IMX مطرح شده است که ترکیبی از آنتی بادی های منوکلونال و پلی کلونال می باشد. دوروش اول و دوم متداول بوده و هیچکدام مزیتی بر دیگری ندارد.

میزان PAP (prostatic acid phosphatase) در درجه حرارت اطاق ثابت بوده و سیکل شبانه روزی نداشته و ثابت است میزان PSA با روش پلی کلونال در مردان زیر ۴۰ سال، ۳/۳ نانوگرم در میلی لیتر و بالای ۴۰ سال ۴ نانوگرم در میلی لیتر می باشد. میزان PSA با روش منوکلونال (hybritech) حداکثر ۴ نانوگرم در میلی لیتر است. حداقل میزان حساسیت PSA بروش Yang، بطور کلی در حدود ۰/۷۵٪ بیماران با سرطان پروستات، بالا بودن PSA منوکلونال و ۰/۷۸٪ بیماران بالا بودن PSA پلی کلونال را نشان می دهند.

در کنترل (follow up) بیماران مبتلا به سرطان پروستات مقدار PSA بسیار حساستر و قابل اعتمادتر از PAP برای تعیین میزان پیشرفت سرطان می باشد. PSA در حدود ۰/۹۸٪ موارد اختصاصی (organ-specific) می باشد، درحالی که PAP فقط در ۰/۱۷٪ موارد اختصاصی می باشد.

علاوه بر سرطان پروستات، PSA در BPH و التهاب حاد پروستات و پسرورساتیک ائوزینوفیلیک (prostatic intraepithelial neoplasia) نیز بالا می رود. در التهاب مزمن پروستات حتی با توشحات چرکی، PSA بالا نمی رود.

سطح PSA در اثر معاینه رکتال (DRE) و بیوپسی پروستات و سیستوسکوپی و TUR-P بالا می رود. عده ای معتقدند که در اثر معاینه رکتال سطح PSA تا ۲ برابر حد طبیعی بالا می رود و در مطالعات جدیدتر به این مسأله اعتقادی ندارند و تغییراتی را در اثر بیوپسی پروستات و سیستوسکوپی و TUR-P سطح PSA تا ۳۵ الی ۵۷ برابر مقدار طبیعی ممکن است برسد و برای مدت ۴ هفته بالا باقی می ماند. بنابراین، نکات یاد شده باید در هنگام اندازه گیری PSA در نظر گرفته شوند. باید توجه داشت که حداکثر مقدار PSA موقعی دیده می شود که ارتباط بین سیستم وریدی و نسج طبیعی پروستات برقرار شود.

در هنگام بیوپسی مقدار بالا رفتن سطح PSA ارتباطی با اندازه پروستات و وجود یا عدم وجود سرطان در نسج پروستات ندارد. یک ارتباط مستقیم بین سطح سرمی PSA و حجم داخل کپسولی سرطان پروستات وجود دارد، بطوری که بازای هر گرم نسج سرطانی در داخل پروستات میزان PSA به اندازه ۳/۵ نانوگرم در میلی لیتر بالا می رود و در صورت وجود BPH به ازای هر گرم نسج هیپرپلاستیک مقدار PSA فقط ۰/۳ نانوگرم در میلی لیتر بالا می رود که البته در بیماران مبتلا به BPH با احتباس حاد میزان PSA نسبت

به سایر بیماران مبتلا به BPH بالاتر می رود.

با توجه به اینکه سطح PSA دارای رابطه مستقیم با حجم داخل کپسولی سرطان پروستات و پیشرفت سیر بالینی آن دارد، اندازه گیری PSA در تعیین پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان لوکالیزه پروستات دارای اهمیت است.

در یک مطالعه، میزان متوسط PSA در مراحل گوناگون سرطان پروستات به مفاد زیر می باشد:

۰/۶ نانوگرم در میلی لیتر و بروش hybritech، ۰/۸ - ۰/۷ نانوگرم در میلی لیتر می باشد.

بعلت نزدیک بودن مقدار و سطح PSA در بیمارانی که در مرحله اولیة سرطان پروستات و BPH هستند، پیدا کردن یک حد مشخص برای تشخیص مراحل اولیة سرطان پروستات مشکل می باشد. در صورت برداشتن کامل نسج پروستات مقدار PSA باید در حد طبیعی باشد.

مرحله A = ۵ نانوگرم در میلی لیتر

مرحله B1 = ۱۵ نانوگرم در میلی لیتر

مرحله B2 = ۳۰ نانوگرم در میلی لیتر

مرحله C = ۹۷ نانوگرم در میلی لیتر

مرحله D₁, D₂ = ۵۶۰ نانوگرم در میلی لیتر

استفاده از PSA در تشخیص افتراقی بین BPH و سرطان پروستات

چون ممکن است اندازه گیری PSA در بیماران بدون علامت از حساسیت و درجه اختصاصی بودن کمتری برخوردار باشد، عده ای از ارزیابی کمی نسبت PSA و حجم پروستات استفاده کرده اند. بدین منظور عده ای پیشنهاد می کنند در تفکیک بین BPH و سرطان پروستات می توان از ترکیب PSA و آلفا کموتریپسین استفاده نمود که در بیماران مبتلا به سرطان پروستات بالا و در افراد با BPH بالا نمی باشد.

برای افزایش حساسیت و دقت تشخیص بین BPH و سرطان پروستات می توان PSAD (PSA-Density) را اندازه گیری نمود که عبارتست از نسبت PSA سرم به حجم پروستات

$$PSAD = \frac{PSA}{\text{حجم پروستات}}$$

برای تعیین حجم پروستات از MRI استفاده می شود و از فرمول ۰/۵۵ × عرض × ارتفاع × طول = حجم استفاده می گردد.

در این مطالعه دیده شده است که متوسط میزان PSAD در بیماران مبتلا به سرطان پروستات برابر ۰/۵۸۱ بوده در صورتی که در بیماران مبتلا به BPH متوسط PSAD حدود ۰/۴۴ می باشد و در هیچ بیمار مبتلا به BPH بالاتر از ۰/۱۱۷ نبوده است و اکثر بیمارانی که دارای PSAD بالاتر از ۰/۱۱ بوده اند، مبتلا به سرطان پروستات بوده اند.

آدنوم خارج شده در این بیماران چه با عمل باز و چه بوسیله TUR حدود ۴۰ گرم بود، درحالی که میزان متوسط PSA در این بیماران در حدود ۲/۵ نانوگرم در میلی لیتر بود.

در این بیماران برای به دست آوردن PSAD میزان PSA را تقسیم بر وزن پروستات می‌تاییم که متوسطی در حدود ۰/۶٪ به دست آمده است و این کمتر از ۰/۱۱ می‌باشد. البته در اینجا بجای آنکه از حجم پروستات استفاده شود، از وزن پروستات استفاده شده است و این بدان علت است که در تعیین حجم پروستات درصد خطای بالایی وجود دارد.

در گروه دوم (۲۶ نفر) که سطح PSA آنها بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر بوده، متوسط وزن پروستات در بیمارانی که بیوپسی آنها منفی بوده است، ۴۵ گرم و متوسط وزن پروستات در ۲ بیماری که نتیجه پاتولوژی آنها سرطان پروستات بوده است، ۳۵ گرم و میزان متوسط PSA در بیماران با بیوپسی منفی حدود ۵/۵ نانوگرم در میلی لیتر که در بیماران با بیوپسی مثبت ۷ نانوگرم در میلی لیتر بوده است. بنابراین PSAD در بیمارانی که مبتلا به BPH بوده‌اند حدود ۰/۱۲ و در بیمارانی که مبتلا به سرطان پروستات بوده‌اند ۰/۲۰ می‌باشد.

در گروه سوم (۱۱ نفر) که PSA آنها بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر بوده است، ۹ مورد کانسر پروستات یافت شده است و متوسط وزن پروستات در بیماران مبتلا به سرطان ۳۱ گرم و در بیماران با BPH، ۴۲ گرم بوده است. میزان متوسط PSA در بیماران با سرطان پروستات ۱۷/۱ نانوگرم در میلی لیتر و در بیماران با BPH ۱۰/۵ نانوگرم در میلی لیتر بوده است. بنابراین، متوسط PSAD در بیماران مبتلا به سرطان پروستات حدود ۰/۵۵۱ و در بیماران مبتلا به BPH حدود ۰/۳۲ بوده است. در ۳ مورد آدنوکارسینوما پروستات و در ۲ مورد BPH را نشان می‌داد و بنابراین در این گروه میزان سرطان پروستات ۹ نفر (۸۱/۸٪) بود.

نتایج

از طریق اندازه‌گیری PSA سرم در افراد بالای ۵۰ سال سرطان پروستات رامی‌توان جستجو نمود. در افرادی که سطح PSA سرم آنها کمتر از ۴ نانوگرم در میلی لیتر می‌باشند، در صورتی که پروستات در DRE و TRUS (ترانس رکتال اولتراسونوگرافی) طبیعی باشد، شیوع سرطان پروستات بسیار کم بوده و این افراد احتیاج به اقدام دیگری ندارند. در حالی که افرادی که دارای PSA بین ۴ تا ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر هستند، با توجه به اینکه در صد بالاتری از آنها (۷/۶۹٪) مبتلا به سرطان پروستات هستند، بپایه بوسیله TRUS و بیوپسی تصادفی پروستات، پی‌گیری لازم شوند. در افرادی که دارای PSA بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر هستند، درصد بسیار بالایی از آنها (۸۱/۸۱٪) مبتلا به آدنوکارسینوما پروستات هستند که باید بطور جدی بوسیله TRUS و بیوپسی تصادفی و در صورت وجود نواحی هیپو اکوئیک در پروستات بوسیله guided-biopsy تحت پیگیری و درمان قرار گیرند.

مواد و روشها

۱۲۴ بیمار که بعلت احتباس ادراری به درمانگاه اورولوژی بیمارستان سینا مراجعه نموده‌اند، پس از DRE هیچگونه سختی در پروستات آنها که نشانه سرطان پروستات باشد، وجود نداشت. سطح PSA سرم در این بیماران اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری PSA سرم بروش منوکلونال hybritech معیار مقایسه بود یعنی اگر PSA بیمار بروش Yang اندازه‌گیری شده بود، بروش hybritech از لحاظ کمی تبدیل می‌گردید.

این بیماران به سه گروه تقسیم گردیدند:
گروه اول: آنهایی که دارای PSA کمتر از ۴ نانوگرم در میلی لیتر بودند. (۸۷ نفر)

گروه دوم: آنهایی که دارای PSA بین ۴-۱۰ نانوگرم در میلی لیتر بودند. (۲۶ نفر)

گروه سوم: آنهایی که دارای PSA بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر بودند. (۱۱ نفر)

در گروه اول (۸۷ نفر) که سطح PSA سرم آنها کمتر از ۴ نانوگرم در میلی لیتر بود، با توجه به پایین بودن سطح PSA و عدم وجود نشانه‌هایی از سرطان پروستات، بیماران با تشخیص BPH تحت درمان پروستاتکتومی قرار گرفتند و نتیجه پاتولوژی در یک مورد سرطان پروستات در ۸۶ مورد BPH را نشان می‌داد. (۸۱/۸٪)

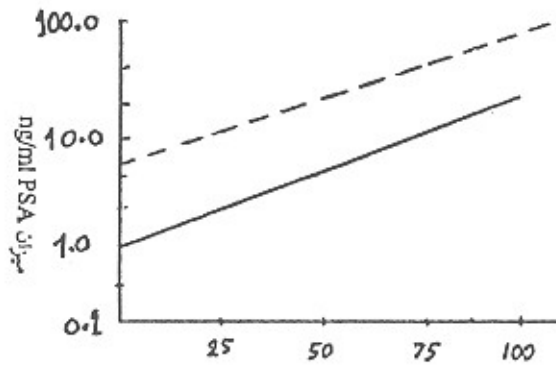
در گروه دوم (۲۶ نفر) که سطح PSA سرم بین ۴-۱۰ نانوگرم در میلی لیتر بود، بیماران تحت (transrectal ultrasonography) TRUS و سپس بیوپسی پروستات قرار گرفتند و بطور تصادفی از نقاط مختلف پروستات نمونه برداری شد و در این گروه نتیجه بیوپسی در یک مورد آدنوکارسینوما پروستات را نشان می‌داد و در ۲۵ مورد BPH گزارش گردید. بیماران با بیوپسی منفی تحت عمل جراحی پروستاتکتومی قرار گرفتند و پس از عمل جراحی نتیجه پاتولوژی در ۲۴ مورد BPH و در یک مورد آدنوکارسینوما گزارش گردید و جمعاً در این گروه، میزان سرطان پروستات ۲ مورد (۷/۶۹٪) بود.

در گروه سوم (۱۱ نفر) بیماران دارای PSA بالاتر از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر بودند.

تمام این بیماران تحت TRUS و سپس بیوپسی از پروستات قرار گرفتند و در ۶ مورد نتیجه بیوپسی سرطان پروستات را نشان می‌داد و در ۵ مورد نتیجه بیوپسی منفی بود و BPH را نشان می‌داد. بیماران با بیوپسی منفی که تحت عمل جراحی پروستاتکتومی قرار گرفتند، پس از عمل جراحی نتیجه پاتولوژی در ۳ مورد آدنوکارسینوما پروستات و در ۲ مورد BPH را نشان می‌داد و بنابراین در این گروه میزان سرطان پروستات ۹ نفر (۸۱/۸۱٪) بود.

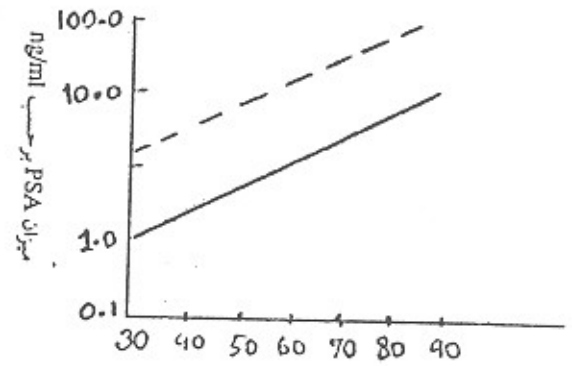
رابطه میزان PSA و وزن پروستات

در گروه اول (۸۷ نفر) که سطح سرمی PSA در آنها کمتر از ۴ نانوگرم در میلی لیتر بود، فقط در یک مورد گزارش پاتولوژی سرطان پروستات را نشان می‌داد و ۸۶ نفر مبتلا به BPH بودند. حد متوسط



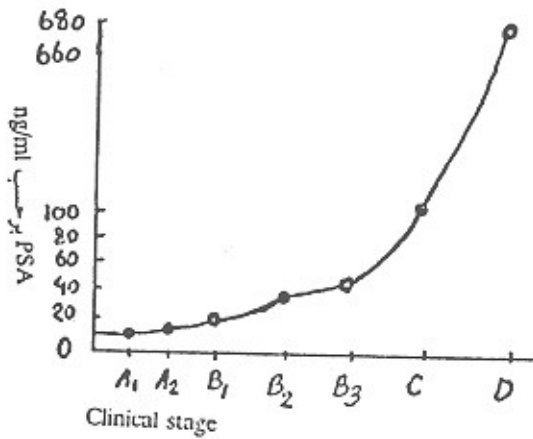
(حجم پروستات بر حسب میلی لیتر)
رابطه حجم پروستات با سطح PSA سرم

نمودار (۱)



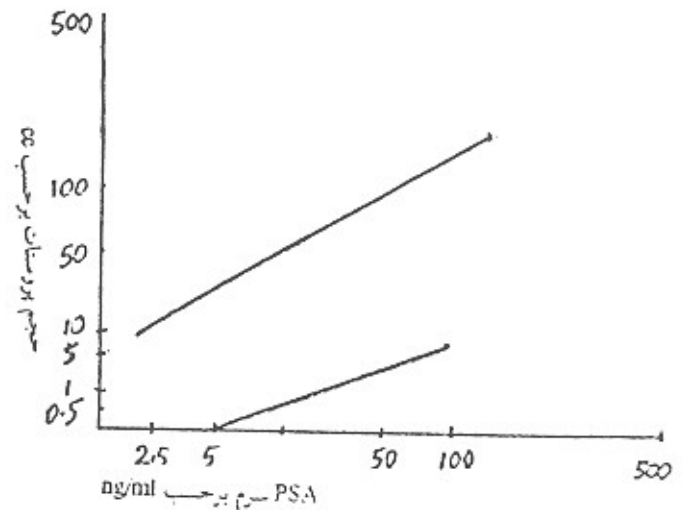
(سن بیمار بر حسب سال)
میزان PSA در سنین مختلف

نمودار (۲)



میزان سطحی سرمی PSA در stage مختلف سرطان پروستات

نمودار (۳)



میزان PSA سرم در رابطه با حجم سرطان پروستات

نمودار (۴)

مراجع

1. J.Urolog 1988 139:762
- 2.Urology 1981 16(Suppl) 4
- 3.Cancer .Res.1981 41:3874
- 4.Am.J.Surg.Pathol.1988 12:619
- 5.J.Urology 1991 145:384 A (Abstract 688)
- 6.J.Urology 1991 145:251 a (Abstract 154)
- 7.N.Emgl.J.Med 1987 317:909
- 8.Cancer Research 1991 51:222-226.
- 9.J.Urology 1991 145:215 A (Abstract No2)
- 10.The Urologic clinic of North A.M. 1990 17:4
- 11.J.Urol.1990 144:1415
- 12.J.Urol. 1990 145:381 (Abstract No 675)
- 13.Cancer 1991 67:2200
- 14.J.Urol. 1991 145:382 A .(Abstract No 677)
- 15.J.Urol . 1991 145:382 (Abstract No 672)
- 16.New England J. Medicine .1991 342:1162
- 17.J.Urol 1990 144:1510
- 18.J.Urol 1990 b. 144:1516