

## بررسی ارتباط زمان دو برابر شدن آنتی‌ژن اختصاصی پروستات با درجه وخامت تومور بدخیم پروستات

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۱۰ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۳/۱۷ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۸/۱۰/۳۰

**زمینه و هدف:** سرطان پروستات دومین علت مرگ مرتبط با سرطان‌های مردان در جهان است. آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) از مهمترین نشانگرهای سرطان پروستات بوده و جهت افزایش ویژگی و کاهش بیوپسی‌های غیرضروری از پارامترهای وابسته به آن مانند زمان دو برابر شدن PSA استفاده می‌شود. در این مطالعه ارتباط میان این فاکتور و درجه وخامت سرطان پروستات مورد بررسی قرار گرفت.

**روش بررسی:** در این مطالعه گذشته‌نگر داده‌های افرادی که در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۵ به بیمارستان امام‌خمینی (ره) تهران مراجعه و تحت بیوپسی ترانس‌رکتال قرار گرفته بودند، گردآوری شد. زمان دو برابر شدن آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSADT) در افرادی که دارای دو آزمایش متوالی سطح PSA با فاصله زمانی بیش از سه ماه بودند، همچنین درجه گلیسون (Gleason score) اولیه و ثانویه در بیوپسی‌های مثبت از نظر سرطان مشخص گردید. سپس بیماران براساس نتایج پاتولوژی به دو گروه با گرید بالا و پایین تقسیم شدند.

**یافته‌ها:** از مجموع تعداد ۱۷۱۲ پرونده بیوپسی انجام شده در طی سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۶، ۵۴۷ مورد (۳۲/۳٪) دارای سرطان پروستات بودند که ۷۳ نفر واجد شرایط وارد مطالعه شدند. با توجه به نتایج به‌دست آمده، میانگین PSADT در افراد با درجه بدخیمی پایین  $16/1 \pm 14/9$  ماه و در افراد با درجه بدخیمی بالا  $9/8 \pm 14/2$  ماه بود. اختلاف معناداری بین دو گروه در PSADT وجود داشت ( $P=0/004$ ). Fisher's exact test اختلاف معناداری بین دو گروه بیماران از نظر میزان زمان دو برابر شدن هفت ماه به‌دست آورد ( $P=0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** در مطالعه ما نقطه برش (Cut-off point) هفت ماه با بیشترین درستی قادر به تمیز درجه بدخیمی بالا و پایین در بیماران بود.

**کلمات کلیدی:** درجه گلیسون، مردها، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات، سرطان پروستات، پژوهش‌های گذشته‌نگر، بیومارکرهای تومور.

سولماز اوحدیان مقدم، عرفان امینی، محسن آیتی، حسن جمشیدیان، سید علی مومنی، فرشاد شیبایی مقدم، محمدرضا نوروزی\*

مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه تناسلی ادراری، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\*نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات سرطان‌های دستگاه تناسلی ادراری. تلفن: ۰۲۱-۶۶۹۰۳۰۶۳ E-mail: mrownrooz@tums.ac.ir

### مقدمه

سرطان پروستات شایعترین بدخیمی و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در مردان می‌باشد.<sup>۱</sup> آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (Prostate-specific antigen, PSA) یکی از مهمترین نشانگرهای سرطان پروستات می‌باشد و اندازه‌گیری آن بهترین تست منفرد با

ارزش پیشگویی بالا در شناخت سرطان پروستات است.<sup>۲</sup> غربالگری با آنتی‌ژن اختصاصی پروستات باعث کاهش چشمگیر در سن فرد مبتلا و مرحله سرطان پروستات در زمان تشخیص شده است.<sup>۳</sup> این مارکر نشانگر بسیار مفیدی برای کارایی درمان نیز به‌شمار می‌آید و همچنین عود بیماری را در مراحل اولیه مشخص می‌سازد.<sup>۴</sup> جهت افزایش ویژگی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات و کاهش

سیستم (Receiver operating characteristic, ROC) جهت تعیین یک نقطه برش (Cut-off point) مناسب برای PSADT جهت جداسازی بیماران گرید بالا و پایین مورد استفاده قرار گرفت. آنالیز داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 12 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) و Chi-square test یا Fisher's exact test برای مقایسه متغیرهای کیفی و Student's t-test و Whitney U test برای بررسی میزان اختلاف در متغیرهای کمی استفاده شدند. در تمامی موارد  $P < 0.05$  معنادار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مجموع تعداد ۱۷۱۲ پرونده بیوپسی پروستات تحت هدایت سونوگرافی (Transrectal ultrasonography (TRUS) مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به گزارش پاتولوژی بیوپسی تعداد ۵۴۷ مورد (۳۲/۳٪) سرطان پروستات وجود داشت. از این تعداد با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، تعداد ۷۳ نفر واجد شرایط مطالعه بودند. میانگین سن بیماران  $67.7 \pm 9.4$  سال و کمترین و بیشترین ۴۷ و ۹۰ سال بود. میانگین سن بیماران گرید پایین  $65.9 \pm 8.9$  و افراد بدون سرطان  $69.7 \pm 10.7$  سال بود. اختلاف معناداری در سن افراد دو گروه وجود نداشت ( $P = 0.247$ ).

با توجه به داده‌های به دست آمده از مقادیر سطح PSA اول و دوم و فاصله زمانی دو آزمایش بیماران مورد مطالعه در دو گروه با گرید بالا و پایین (جدول ۱)، مشخص گردید که ارتباط معناداری بین افراد دو گروه در مورد PSA اول و دوم و همچنین فاصله زمانی دو آزمایش وجود نداشت.

میانگین PSADT در افراد با درجه بدخیمی پایین  $16.1 \pm 14.9$  ماه (میان ۱۰/۹) و میانگین PSADT در افراد با درجه بدخیمی بالا  $9.8 \pm 14.2$  ماه (میان ۶/۳) بود. اختلاف معناداری بین دو گروه در PSADT وجود داشت ( $P = 0.004$ ). با استفاده از آنالیز منحنی ROC میزان PSADT برای تعیین درجه بدخیمی محاسبه شد. بدین ترتیب در صورتی که زمان دوبرابر شدن آن، هفت ماه و کمتر باشد، حساسیت ۶۰٪ ( $0.33 - 0.82$ ) و ویژگی ۷۷/۶٪ ( $0.77 - 0.87$ )؛  $CI: 0.95$ ؛ برای تعیین درجه بدخیمی بالا خواهد بود. در این حالت

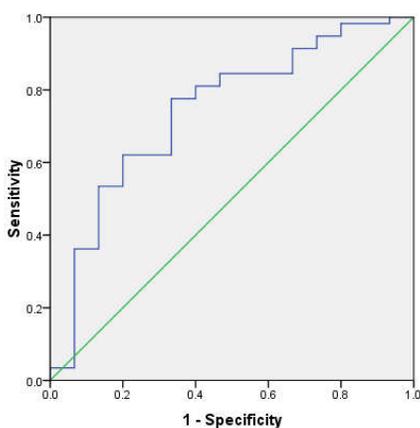
بیوپسی‌های غیرضروری و هزینه و موربیدیتی ناشی از آن، پارامترهای وابسته به PSA از جمله سرعت افزایش و زمان دو برابر شدن آن (PSA doubling time, PSADT) به کار رفته‌اند.<sup>۶</sup> ارزش این فاکتور در پیش‌بینی بیماری متاستاتیک، بررسی مرگ‌ومیر و زنده‌مانی افراد مبتلا و پیش‌بینی عود پس از درمان بیماران در مطالعات بررسی شده است. اطلاعات ناسازگار در این مورد وجود دارند. برخی پژوهشگران به اهمیت زمان دو برابر شدن آنتی‌ژن اختصاصی پروستات برای بقای بدون بیماری در فرد مبتلا به سرطان پس از پرتودرمانی و پروستاتکتومی رادیکال اشاره نموده‌اند و البته برخی پژوهشگران نیز با این باور مخالف هستند.<sup>۷-۹</sup> در این مطالعه ارتباط میان این فاکتور و درجه وخامت سرطان پروستات در بیماران مبتلا به سرطان پروستات مورد بررسی قرار گرفت.

## روش بررسی

در این مطالعه گذشته‌نگر داده‌های افرادی که در فاصله زمانی سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۵ به بیمارستان امام‌خمینی (ره) تهران مراجعه و تحت بیوپسی ترانس‌رکتال قرار گرفته بودند، گردآوری شد. اندیکاسیون‌های بیوپسی، معاینه دیجیتال مقعد (Digital rectal examination, DRE) غیرطبیعی و یا افزایش PSA بالاتر از حد نرمال برای سن می‌باشد. PSADT در افراد دارای دو آزمایش متوالی بالا که در فاصله زمانی حداقل سه ماه گرفته شده بودند محاسبه گردید.

بیمارانی که سابقه دستکاری سیستم ادراری تا یک ماه پیش از بیوپسی و یا سوند ادراری داشتند، از مطالعه خارج شدند. افزون‌بر آن بیماران با سطح PSA بالاتر از ۲۰ ng/mL نیز در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفتند. داده‌های بیمارانی که دارای حداقل دو آزمایش بررسی سطح PSA در خون با فاصله زمانی بیش از سه ماه بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نمونه‌های بیوپسی همگی توسط یک پاتولوژیست خوانده شد و نمونه‌های مثبت از نظر سرطان پروستات با توجه به مرحله گلیسون (Gleason score) اولیه و ثانویه مشخص گردید. گلیسون کمتر از هفت به‌عنوان گرید پایین و بالاتر از هفت به‌عنوان گرید بالا در نظر گرفته شد. گلیسون برابر با هفت در مواردی که نمره اولیه برابر با چهار یا پنج بود به‌عنوان گرید بالا و در سایر موارد به‌عنوان گرید پایین در نظر گرفته شد. منحنی مشخصه عملکرد

برای تعیین درجه بدخیمی بالا خواهد بود. در این حالت میزان ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۲۸/۸٪ (CI/۹۵: ٪.۱۷-٪.۴۴) و ۹۲/۸٪ (CI/۹۵: ٪.۷۵-٪.۹۹) است.



نمودار ۱: منحنی مشخصه عملکرد سیستم (ROC) برای محاسبه حساسیت و ویژگی زمان دو برابر شدن آنتیژن اختصاصی پروستات در تعیین درجه بالا و پایین سرطان

میزان ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۴۱٪ (CI/۹۵: ٪.۲۱-٪.۶۳) و ۸۸/۲٪ (CI/۹۵: ٪.۷۵-٪.۹۵) است (نمودار ۱). با در نظر گرفتن هفت ماه به عنوان نقطه برش برای PSADT در تعیین میزان بدخیمی، ۶۰٪ گروه با گرید بالا در برابر ۲۲/۴٪ گروه با گرید پایین، زمان هفت ماه و کمتر برای PSADT داشتند. Fisher's exact test اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر میزان زمان دو برابر شدن هفت ماه به دست آورد (P=۰/۰۱) (جدول ۲)، ولی آزمون آماری McNemar بین نتایج پاتولوژی و نتایج پیش‌بینی براساس زمان دو برابر شدن با نقطه برش هفت ماه اختلافی به دست نیاورد (P=۱/۶۷). با در نظر گرفتن ۱۲ ماه به عنوان نقطه برش برای PSADT در تعیین میزان بدخیمی، ۸۶/۷٪ گروه با گرید بالا در برابر ۵۵/۲٪ گروه با گرید پایین، زمان ۱۲ ماه و کمتر برای PSADT داشتند. Fisher's exact test اختلاف معناداری بین دو گروه از نظر میزان زمان دو برابر شدن ۱۲ ماه به دست آورد (P=۰/۰۳۶). آزمون آماری McNemar هم بین نتایج پاتولوژی و نتایج پیش‌بینی براساس زمان دو برابر شدن با نقطه برش ۱۲ ماه اختلاف معناداری به دست آورد (P<۰/۰۰۱). بدین ترتیب در صورتی که PSADT برابر ۱۲ ماه و کمتر باشد، حساسیت ۸۶/۶٪ (CI/۹۵: ٪.۵۸-٪.۹۸) و ویژگی ۴۴/۸٪ (CI/۹۵: ٪.۳۲-٪.۵۸)

جدول ۱: مقایسه مقدار آنتیژن اختصاصی پروستات اول و دوم و فاصله زمانی دو آزمایش بیماران مورد مطالعه در دو گروه با گرید بالا و پایین

متغیر	کل بیماران		P*
	پایین (n=۵۸)	بالا (n=۱۵)	
آنتیژن اختصاصی پروستات اول (ng/ml)	۶/۶±۳/۳*	۶/۵±۴/۷	۰/۶۷۲
آنتیژن اختصاصی پروستات دوم (ng/ml)	۱۳/۷±۱۱/۷	۱۵/۰±۷/۴	۰/۱۰۷
فاصله زمانی (ماه)	۹/۸±۹/۷	۷/۶±۴/۹	۰/۶۶۷

\* آزمون آماری: Student's t-test, P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. \*\* داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند.

جدول ۲: مقایسه فراوانی بیماران با زمان دو برابر شدن مقدار آنتیژن اختصاصی پروستات در نقطه برش هفت ماه در دو گروه با گرید بالا و پایین

P*	گرید		کل بیماران	زمان دو برابر شدن آنتیژن اختصاصی پروستات
	پایین (n=۵۸)	بالا (n=۱۵)		
۰/۰۱	۱۳٪(۲۲/۴)	۹٪(۶۰)	۲۲٪(۳۰/۱)	هفت ماه و کمتر
	۴۵٪(۷۷/۶)	۶٪(۴۰)	۵۱٪(۶۹/۹)	بیشتر از هفت ماه

\* آزمون آماری: Fisher's exact test, P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

## بحث

تهاجمی‌تر را نشان دهد. Choo و همکارانش به آنالیز بیماران با ریسک پایین بر روی زنده‌مانی پرداختند.<sup>۱۰</sup> میانه PSADT پروستات در بیماران هفت سال بود. ۴۲٪ آن‌ها زمان دو برابر شدن بیش از ۱۰ سال داشتند که در ۲۲٪ کمتر از سه سال بود. در گروه آخر که در ریسک بالاتری بودند عمل رادیکال انجام گرفت. در سال هشتم میزان مرگ‌ومیر کمتر از ۱٪ بود که نشان‌دهنده ایمن بودن این رویکرد به بیماری بود. Klayton و همکارانش نیز نشان دادند که در بیماری شدیدتر، زمان دو برابر شدن به‌طور معناداری کوتاه بود. آن‌ها نشان دادند که PSADT مهمترین پیشگویی‌کننده پاسخ به هورمون درمانی در سرطان متاستاتیک پروستات می‌باشد.<sup>۱۱</sup>

به‌طور کلی براساس نتایج محاسبات انجام شده در مطالعه حاضر، نقطه برش هفت ماه در زمان دو برابر شدن آنتی‌ژن اختصاصی پروستات با بیشترین درستی در مطالعه ما قادر به تمیز درجه بدخیمی بالا و پایین در بیماران بود و در این مطالعه نشان داده شد که اگر PSADT کوتاه باشد (کمتر از هفت ماه) بیمار در ریسک بالاتری برای داشتن سرطان پروستات با درجه بدخیمی بالا می‌باشد. همچنین نتایج بررسی حاضر نشان داد که PSADT برای تشخیص بیماران با درجه بدخیمی بالا که نیاز به درمان‌های تهاجمی‌تر دارند، دارای درستی قابل‌قبولی است.

سپاسگزاری: این مقاله منتج از طرح "ارتباط زمان دو برابر شدن آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSADT) با درجه وخامت تومور بدخیم پروستات در بیوپسی‌های سوزنی در بیماران سرطان پروستات مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی (ره)" در سال ۱۳۹۲ و کد ۱۵۱۵۷ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد.

مطالعات گوناگون بیان کرده‌اند که PSADT یک ابزار مناسب برای پایش سرطان پروستات در هر زمان از بیماری می‌باشد. به‌نظر می‌رسد، دو آزمایش PSA با حداقل فاصله زمانی سه ماه تخمین مناسبی از زمان دو برابر شدن را به ما بدهد، اما در صورتی که مقدور باشد بهتر است حداقل سه آزمایش در طول شش ماه انجام گیرد. در مطالعه حاضر براساس محاسبات انجام شده نشان داده شد، در صورتی که زمان دو برابر شدن آنتی‌ژن اختصاصی پروستات کوتاه باشد بیمار در ریسک بالاتری برای داشتن یک سرطان با درجه بدخیمی بالا می‌باشد.<sup>۶،۷</sup> Pound و همکارانش نشان دادند که PSADT برابر یا کمتر از ۱۰ ماه می‌تواند پیش‌بینی‌کننده متاستاز باشد. آن‌ها گزارش نمودند که PSADT یک فاکتور پیش‌آگهی قوی برای بیماران است که شواهد شکست بیوشیمیایی پس از رادیوتراپی را نشان می‌دهند. همچنین PSADT کوتاه، پیش‌گویی‌کننده پیشرفت سریعتر علائم می‌باشد.<sup>۶</sup> با توجه به این‌که باید از درمان بیش از اندازه در بیمار با ریسک پایین و همچنین درمان ناقص در بیماران با فنوتیپ بیولوژیکی تهاجمی‌تر پیشگیری شود، معیارهای مختلفی برای تعیین افراد با بیماری تهاجمی پیشنهاد شده‌اند و فاکتورهای پیش‌آگهی‌کننده فراوانی مانند گلیسون اسکور، مرحله پاتولوژیک، تعداد و درصد کورهای بیوپسی، درگیری لنف‌نودها (تعداد و دانسیته) در مورد سرطان پروستات وجود دارند که همگی مورد تایید و توافق عمومی هستند و در گایدلاین‌ها آورده شده‌اند.<sup>۹</sup> افزایش سریع PSA که با PSADT مشخص می‌شود (کمتر از هفت ماه) می‌تواند فنوتیپ‌های

## References

1. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(12).
2. Sengupta S, Myers RP, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zincke H, Blute ML. Preoperative prostate specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174(6):2191-6.
3. Sengupta S, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ. Simple graphic method for estimation of prostate-specific antigen doubling time. *Urology* 2006;67(2):408-9.
4. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(21):1521-7.
5. Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, Cerruto MA, Siracusano S. Management of biochemical recurrence after primary curative treatment for prostate cancer: a review. *Urol Int* 2018;100(3):251-62.
6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
7. Zharinov GM, Neklasova NI, Zimin AA. Clinical and prognostic significance of the doubling time of initial prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *Vopr Onkol* 2012;58(6):817-20.
8. Lee AK, Levy LB, Cheung R, Kuban D. Prostate-specific antigen doubling time predicts clinical outcome and survival in prostate cancer patients treated with combined radiation and hormone therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):456-62.

9. Freedland SJ, Dorey F, Aronson WJ. Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2001;57(3):476-80.
10. Choo R, Klotz L, Deboer G, Danjoux C, Morton GC. Wide variation of prostate-specific antigen doubling time of untreated, clinically localized, low-to-intermediate grade, prostate carcinoma. *BJU Int* 2004;94(3):295-8.
11. Klayton TL, Ruth K, Buyyounouski MK, Uzzo RG, Wong YN, Chen DY, et al. PSA doubling time predicts for the development of distant metastases for patients who fail 3DCRT or IMRT Using the phoenix definition. *Pract Radiat Oncol* 2011;1(4):235-42

## Investigation of the relationship between prostate specific antigen doubling time and the severity of a malignant tumor of the prostate

Solmaz Ohadian Moghadam  
Ph.D.  
Erfan Amini M.D.  
Mohsen Ayati M.D.  
Hassan Jamshidian M.D.  
Seyed Ali Moemeni M.D.  
Farshad Sheybaee Moghaddam  
M.D.  
Mohammad Reza Nowroozi  
M.D.\*

*Uro-Oncology Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences, Tehran, Iran.*

\* Corresponding author: Uro-Oncology  
Research Center, Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-66903063  
E-mail: mnowroozi@tums.ac.ir

### Abstract

Received: 31 May 2019 Revised: 07 Jun. 2019 Accepted: 13 Jan. 2020 Available online: 20 Jan. 2020

**Background:** Prostate cancer has been reported as a worldwide important kind of cancer and the second most common cause of cancer-related mortality among men. Prostate-specific antigen (PSA) serum level is one of the most important markers of prostate cancer diagnosis. While PSA level helps predict the risk of prostate cancer development, researchers still looking for ways to increase the accuracy of prognostic models. To increase the specificity of PSA and decrease of unnecessary biopsies and morbidity, PSA-related parameters such as PSA doubling time (PSADT) have been used. In this study, the relationship between this factor and the severity of prostate cancer was evaluated.

**Methods:** In this retrospective study, the data of patients who were subjected to transrectal ultrasound-guided (TRUS) biopsy of the prostate and referred to Imam Khomeini Hospital, Tehran, between 2009 and 2017 were reviewed. We enrolled the men with at least two consecutive elevated PSA level within three months to calculate PSADT. Based on the pathology report, primary and secondary Gleason score (GS) were determined. Correspondingly, considering GS, the patients were divided into two groups with high-grade and low-grade tumor (GS<7 considered as low-grade and GS>7 considered as high-grade tumor).

**Results:** Totally, 1712 cases of TRUS biopsy of the prostate were studied. Among them, 547 (32.3%) had prostate cancer, of whom 73 cases were eligible based on inclusion criteria and were consented to enroll in the study. According to the data obtained, we found a significant difference in PSADT between the two groups of patients with high-grade and low-grade malignancy (mean±SD PSADT, 9.8±14.2 vs. 16.1±14.9 respectively, P=0.004). Considering the seven months as the cut-off point for PSADT in determining malignancy, there was a significant difference between the two groups according to Fisher's exact test (P=0.01).

**Conclusion:** In our study, PSADT cut-off of 7 months provided the greatest accuracy for differentiation between low-grade and high-grade malignancy, and PSADT has acceptable accuracy for the diagnosis of high-grade tumors.

**Keywords:** gleason score, men, prostate-specific antigen, prostatic neoplasms, retrospective studies, tumor biomarkers.