

میزان توافق طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی با آنتی‌ژن اختصاصی پروستات سرم در تشخیص عود موضعی سرطان پروستات به‌دنبال رادیکال پروستاتکتومی

چکیده

مهیار غفوری

علی وفاپیی‌شاهی*

گروه رادیولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش رادیولوژی
تلفن: ۰۲۱-۶۶۰۳۳۷۸۵
E-mail: vafaee@yahoo.ca

مقدمه

در طی سال‌های اخیر و با گسترش آزمایش Prostatic Specific Antigen (PSA) موارد مشکوک به سرطان پروستات که در طی غربال‌گری کشف می‌شوند رو به افزایش بوده و برای رد یا تشخیص سرطان پروستات نیاز به انجام بیوپسی از پروستات است.^{۱،۲} هم‌چنین از PSA به‌منظور ارزیابی وضعیت پس از درمان بیماران مبتلا به سرطان پروستات استفاده می‌شود.^{۳،۴} اگرچه بررسی هیستوپاتولوژیک

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۲/۱۷

زمینه و هدف: یکی از ویژگی‌های آدنوکارسینوم پروستات چند کانونه بودن آن می‌باشد. به گونه‌ای که این کانون‌ها ممکن است با استفاده از سی‌تی‌اسکن یا Magnetic Resonance Imaging (MRI) قابل تشخیص نباشند. در این مطالعه سعی شده است تا ارزش MRS و توافق آن با Prostatic Specific Antigen (PSA) (به‌عنوان روش قدیمی) برای تشخیص عود بافت تومورال در بیماران مبتلا به سرطان پروستات مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی: این مطالعه در قالب یک مطالعه مقطعی انجام شد. نمونه‌ی مورد پژوهش عبارت بود از بیمارانی که به‌منظور تشخیص و درمان عود لوکال سرطان پروستات، پس از رادیکال پروستاتکتومی مراجعه کرده بودند. به‌صورت سنتی مقادیر PSA بیش از ۰/۲ نانوگرم در دسی‌لیتر به‌منزله عود لوکال تومور در نظر گرفته شد. نتایج MRS بر حسب نسبت مجموع کراتین و کولین به سیترات و حد‌تمایزهای مختلف با PSA مقایسه شد.

یافته‌ها: تعداد ۱۳۹ بیمار وارد مطالعه شدند. عود تومور در ۱۰۷ بیمار (۷۷٪) بر اساس PSA سرم تشخیص داده شد. میانگین PSA و مجموع میزان کراتین و کولین به سیترات در بیماران دارا و فاقد عود تفاوت آماری معنی‌داری داشت. توافق PSA با MRS در حد‌تمایز ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ به‌ترتیب ۹۴/۱٪، ۹۴/۴٪ و ۸۵/۱٪ بود. ضریب همبستگی بین این دو روش تشخیصی ۰/۴۸۱ به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه ما نشان داد که MRS به‌عنوان یکی از ابزارهای دقیق تشخیص سرطان پروستات و عود آن مطرح می‌باشد. به‌خصوص در حد‌تمایز ۱۰۰ برای نسبت مجموع کراتین و کولین به سیترات توافقی در حدود ۹۵٪ با PSA را شاهد بودیم.

کلمات کلیدی: PSA، MRS، سرطان پروستات، عود تومور.

پروستات برای تشخیص بیماری‌ها و سرطان پروستات و تعیین مرحله آن استاندارد طلایی است، لیکن به‌جهت تهاجمی بودن بیوپسی از پروستات تمایل به انجام روش‌های کم‌تر تهاجمی بیشتر است.^۵ بدین‌علت روش‌های تصویربرداری کم‌تر تهاجمی در سال‌های اخیر مورد توجه و استقبال قرار گرفته است.

از جمله این روش‌ها استفاده از Magnetic Resonance Imaging (MRI) است. تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی قدرت تمایز بالایی از کنتراست بافت نرم را نسبت به رادیوگرافی مرسوم ایجاد می‌کند و

شرایط ورود به مطالعه به ترتیب وارد مطالعه شدند و از روش در دسترس (Available) برای انتخاب بیماران استفاده گردید تا حجم نمونه محاسبه شده کامل شود. با در نظر گرفتن خطای نوع اول برابر با ۵٪، دقت مطالعه برابر با ۰/۰۶ و اعلام حساسیت MRS در تشخیص تومورهای پروستات برابر با ۸۵٪ بر اساس مطالعات قبلی حجم نمونه معادل ۱۴۰ نفر محاسبه شد.^{۱۰}

پس از اخذ رضایت آگاهانه، در تمام بیماران MRS انجام شد و هم‌زمان PSA سرم آن‌ها نیز چک می‌گردید. بر اساس PSA (بیش از ۰/۲ نانوگرم در دسی‌لیتر) عود در بیماران تعریف می‌شد. از لحاظ یافته‌های تصویربرداری به سه گروه زیر تقسیم شدند:

بیمارانی که در تصاویر معمول MRI (T2W, T1W) آن‌ها، یافته پاتولوژیک رویت نشد و تحت بررسی MRS قرار گرفتند. بیمارانی که در تصاویر معمول MRI (T2W, T1W) آن‌ها، توده دیده شد نیز تحت بررسی MRS قرار گرفتند. بیمارانی که در تصاویر معمول (T2W, T1W) MRI آن‌ها باقی‌مانده بافت پروستات در محل جراحی دیده می‌شود نیز تحت بررسی MRS قرار گرفتند. MRI و MRS با دستگاه MAGNETOM Avanto 1.5 Tesla MRI system (Siemens, Germany) و با کوئل اندورکتال انجام گردید. اندازه‌گیری کولین، کراتین و سیترات توسط روش Multi sample انجام شد و توسط ارورادیولوژیست مجرب تفسیر گردید. نتایج MRS بر حسب نسبت کراتین+ کولین به سیترات و حد تمایزهای مختلفی که در این مطالعه مشخص شده است با PSA مقایسه شده و مناسب‌ترین حد تمایز نسبت کراتین+ کولین به سیترات برای تشخیص عود مشخص شد. ملاک تشخیص عود تومور مقادیر PSA بیش از ۰/۲ نانوگرم در دسی‌لیتر بود.

یافته‌ها

تعداد ۱۳۹ بیمار وارد مطالعه شدند. در این مطالعه مشخص شد که در ۱۰۷ بیمار (۷۷٪) بر اساس PSA سرم (بیش از ۰/۲ نانوگرم در دسی‌لیتر) تومور عود کرده بود و در ۳۲ بیمار (۲۳٪) عود تومور منفی بود. در ۱۰۳ بیمار (۷۴٪) یافته‌های تصویربرداری به نفع عود لوکال تومور مشاهده شد و در ۳۶ بیمار (۲۶٪) عود لوکال تومور منفی بود. میانگین سنی بیماران در گروه عود کرده ۶۸/۷±۹/۱ سال و در گروه

پیشرفت بارزی در تمام سطوح این رشته تخصصی محسوب می‌شود. از جمله روش‌های نوین تصویربرداری مبتنی بر MRI استفاده از طیف‌سنجی تشدید مغناطیسی Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) است.

با توجه به این‌که عملکرد بیوشیمیایی بافت‌های تومورال با بافت‌های نرمال متفاوت است، در این روش اطلاعات بیوشیمیایی بافت‌های تومورال بررسی شده و از بافت‌های طبیعی افتراق داده می‌شود. MRS پتانسیل خاصی جهت تشخیص تومورهایی که دارای کنتراست کافی در تصاویر نیستند دارد^۷ و باعث فراهم آوردن اطلاعاتی راجع به متابولیت‌های بافتی می‌شود.^۸ تصاویر بیومدیكال ایجاد شده توسط MRS نتیجه واکنش بین هسته اتم و میدان مغناطیسی می‌باشد. از آنجا که اتم‌های مختلف در فرکانس‌های مختلف رزونانس دارند، فرکانس رزونانس آن‌ها نشان‌دهنده اطلاعات ساختاری در مورد محتوای شیمیایی آن‌هاست. امروزه پیشرفت‌ها در MRS به سمت روش‌های تشخیص در بیماران مشکوک به کانسر پروستات گسترش یافته است.^۹

یکی از ویژگی‌های آدنوکارسینوم پروستات، چند کانونه بودن و وجود هم‌زمان آن در چند نقطه از پروستات و گسترش آن به خارج از کپسول است، به گونه‌ای که این کانون‌ها ممکن است با استفاده از سی‌تی‌اسکن یا MRI قابل تشخیص نباشد.^۸ به همین دلیل استفاده از MRS جهت بررسی توده‌های تومورال و یا بافت باقی‌مانده مورد توجه قرار گرفته است و در این مطالعه سعی شده است تا ارزش MRS و توافق آن با PSA برای تشخیص عود بافت تومورال در بیماران مبتلا به سرطان پروستات بررسی شود. این مطالعه به لحاظ اجرایی، وجود بیماران و هزینه قابل قبول آن مورد توجه قرار گرفته و به‌عنوان پایان‌نامه تخصصی رشته رادیولوژی اجرا شده است.

روش بررسی

این مطالعه در سال ۱۳۸۹ در بیمارستان حضرت رسول دانشگاه علوم پزشکی تهران در قالب یک مطالعه مقطعی (Cross sectional) انجام شده است. نمونه مورد پژوهش عبارتند از بیمارانی که به‌منظور تشخیص و درمان عود لوکال سرطان پروستات، پس از رادیكال پروستاتکتومی مراجعه کرده بودند. در این مطالعه کلیه بیماران واجد

در نمودار- ۱ منحنی Receiver Operating Characteristic (ROC) تشخیص عود تومور در حد تمایزهای مختلف مجموع کراتین و کولین به سیترا نشان داده شده است. به منظور بررسی رابطه PSA و نسبت کولین، کراتین به سیترا همبستگی میان این دو متغیر کمی بررسی شد که ضریب همبستگی آن‌ها ۰/۴۸۱ بود و حاکی از رابطه میان این دو است ($P < ۰/۰۰۱$). جهت محاسبه ضریب همبستگی از آزمون کاپا استفاده شده است و $P < ۰/۰۵$ معنی دار تلقی می‌شود.

جدول- ۱: میانگین مقادیر PSA و کراتین + کولین به سیترا در بیماران دچار عود تومور پروستات و بیماران غیر عود

| متغیر مورد بررسی | عود تومور | میانگین | P |
|-------------------------|-----------|-------------|-------------|
| PSA | عود ندارد | ۰/۰۸۴±۰/۰۴۸ | * $< ۰/۰۰۱$ |
| | عود دارد | ۳/۷±۲/۵ | |
| کراتین + کولین به سیترا | عود ندارد | ۱۷/۸±۱۲/۳ | * $< ۰/۰۰۱$ |
| | عود دارد | ۳۰۷/۵±۱۴۸ | |

* تفاوت معنی دار است

عود منفی ۶۸/۸±۹/۲ سال بود. مقایسه این مقادیر تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ($P=۰/۹۲۴$). در بیماران دارای عود تومور براساس PSA در پنج (۳/۶٪) بیمار بافت پروستات باقی‌مانده و در دو بیمار (۱/۹٪) نیز متاستاز استخوانی وجود داشت. در ۱۴ بیمار (۱۳/۱٪) نیز تومور عود کرده با روش‌های معمول MRI قابل مشاهده بود. در دو بیمار از پنج بیماری که بافت پروستات باقی‌مانده داشتند و همچنین در بیمارانی که متاستاز استخوانی داشتند، یافته تصویربرداری مثبت برای عود لوکال دیده نشد.

در جدول- ۱، میانگین PSA و نسبت مجموع کراتین و کولین به سیترا در MRS در دو گروه عود مثبت و عود منفی مشخص شده است. مندرجات این جدول نشان می‌دهد که میانگین PSA و مجموع کراتین و کولین به سیترا در بیماران دارا و فاقد عود تفاوت آماری معنی‌داری داشته است.

در جدول- ۲، رابطه نسبت مجموع کراتین و کولین به سیترا در حد تمایز ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ با عود تومور (براساس حد تمایز PSA ۰/۲ و بیش‌تر به عنوان عود تومور) نشان داده شده است.

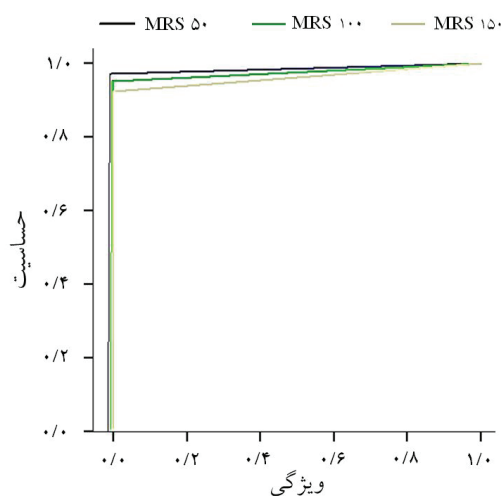
جدول- ۲: رابطه نسبت کراتین + کولین به سیترا با عود تومور

| کولین به سیترا + تمایز کراتین | حد | بازگشت عود | عود | مجموع | حساسیت | ویژگی | ارزش اخباری مثبت | ارزش اخباری منفی | میزان توافق | سطح زیر منحنی ROC | Odds ratio (CI95%) |
|-------------------------------|----|------------|-----|-------|--------|-------|------------------|------------------|-------------|-------------------|--------------------|
| ≤ ۵۰ | ۳۲ | ۳ | ۳۵ | | | | | | | | ۳۵/۷ |
| > ۵۰ | ۰ | ۱۰۴ | ۱۰۴ | | | | | | | | (۱۱/۷-۱۰۸/۸) |
| مجموع | ۳۲ | ۱۰۷ | ۱۳۹ | | | | | | | | |
| ≤ ۱۰۰ | ۳۲ | ۵ | ۳۷ | | | | | | | | ۲۱/۴ |
| > ۱۰۰ | ۰ | ۱۰۲ | ۱۰۲ | | | | | | | | (۹/۱-۵۰/۴) |
| مجموع | ۳۲ | ۱۰۷ | ۱۳۹ | | | | | | | | |
| ≤ ۱۵۰ | ۳۲ | ۱۰ | ۴۲ | | | | | | | | ۱۳/۳ |
| > ۱۵۰ | ۰ | ۹۷ | ۹۷ | | | | | | | | (۶/۸-۲۶/۱) |
| مجموع | ۳۲ | ۱۰۷ | ۱۳۹ | | | | | | | | |

سه حدود تمایز ۲۰ تا ۵۰، ۵۰ تا ۱۰۰ و بیش‌تر از ۱۰۰ به‌ترتیب برای عدم عود، مشکوک به عود و عود قطعی استفاده شده بود لازم به ذکر است که به‌جز مطالعه مذکور حد تمایز مشخصی در منابع پزشکی برای نسبت کولین به سیترات در MRS جهت تشخیص عود تومور پروستات ارایه نشده است.^{۱۰} در مطالعه ایشان حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی MRS برای تشخیص عود تومور پروستات به‌ترتیب ۰/۸۴، ۰/۸۸، ۰/۹۳ و ۰/۷۴ گزارش شده بود. نتایج مطالعه ما نشان داد که در حد تمایز ۵۰ دارای حساسیت ۰/۹۷/۱ و ویژگی ۰/۱۰۰ بوده است. هر چه حد تمایز افزایش یابد، حساسیت کم‌تر شده و ویژگی هم‌چنان ۰/۱۰۰ بوده است. لیکن کاهش حساسیت چندان قابل توجه نبوده است.

در خصوص مطالعاتی با موضوع این مطالعه باید توجه نمود که نتایج این گونه مطالعات به‌طور مشخصی با تکنولوژی تصویربرداری ارتباط دارد. لذا قابل انتظار است که مطالعات قبلی که با دستگاه‌هایی با تکنولوژی قدیمی‌تر انجام شده است، دقت کم‌تری را برای MRS قابل باشند و مطالعات بعدی با دقت بیش‌تری همراه خواهند بود. با این وجود نتایج مطالعه ما نشان داده است که MRS می‌تواند به‌عنوان یکی از ابزارهای دقیق تشخیص سرطان پروستات و عود آن مطرح باشد ولی انجام مطالعات بیش‌تر با حجم نمونه بالاتر برای رسیدن به نتایج قطعی‌تر ضروری است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی میزان توافق MRS با آنتی‌ژن اختصاصی پروستات سرم در تشخیص عود موضعی سرطان پروستات به‌دنبال رادیکال پروستاتکتومی" در مقطع دکترای تخصصی رادیولوژی در سال ۱۳۸۹ و کد ۱۳۷۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.



نمودار-۱: منحنی ROC تشخیص عود تومور در حد تمایزهای مختلف مجموع کراتین و کولین به سیترات

بحث

نتایج مطالعه ما نشان داده است که در بیماران دارای عود تومور مقدار مجموع کراتین و کولین به سیترات به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از بیماران فاقد عود بوده است. همین موضوع در خصوص PSA هم دیده شده است. قابل توجه آن‌که میان PSA و مجموع کراتین و کولین به سیترات رابطه معنی‌داری دیده شده است و افزایش هر یک با افزایش مقابل معنی‌دار و قابل توجه دیگری همراه بوده است. میزان توافق میان PSA و MRS برای تشخیص عود تومور نیز در حد قابل قبولی بوده و در حد تمایز ۱۰۰ برای نسبت مجموع کراتین و کولین به سیترات توافقی در حدود ۰/۹۵ را شاهد بوده‌ایم. بر اساس مطالعه Sciarra برای نسبت مجموع کراتین و کولین به سیترات در MRS

References

- McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Agency for Health Care Policy and Research. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin* 1994;(8):1-17.
- McConnell JD. Epidemiology, etiology, pathophysiology and diagnosis of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1998. p. 1429-52.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.
- McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(9):557-63.

5. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH. The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):817-21.
6. Kabala JE. The Bladder and Prostate. In: Sutton D. Textbook of Radiology and Imaging. 7th ed. London: Churchill livingstone; 2003. p. 1006-15.
7. Payne GS, Leach MO. Applications of magnetic resonance spectroscopy in radiotherapy treatment planning. *Br J Radiol* 2006;79 Spec No 1:S16-26.
8. Zapotoczna A, Sasso G, Simpson J, Roach M 3rd. Current role and future perspectives of magnetic resonance spectroscopy in radiation oncology for prostate cancer. *Neoplasia* 2007;9(6):455-63.
9. Haaga J. CT and MRI of the Whole Body. 5th ed. Philadelphia: Mosby; 2009.
10. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, Osimani M, Lisi D, Ciccariello M, et al. Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2008;54(3):589-600.

Correlation between MRS and serum PSA in the diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy

Mahyar Ghafari M.D.
Ali Vafaei Shahi M.D.*

Department of Radiology, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Dept. of
Radiology, Hazrat-e-Rasul Hospital,
Niayesh St., Sattar Khan Blvd., Tehran,
Iran.
Tel: +98-21-66033785
E-mail: vafaeia@yahoo.ca

Abstract

Received: April 17, 2012 Accepted: May 06, 2012

Background: Multifocality, multicentricity and extension beyond the prostate capsule are all characteristics of prostatic adenocarcinoma that may escape diagnosis by conventional CT scanning or MRI. This study was designed to assess the diagnostic value of magnetic resonance spectroscopy (MRS) in prostatic carcinoma and its compatibility with prostatic specific antigen (PSA) as the conventional method.

Methods: In this cross-sectional study, we recruited 139 patients with previous radical prostatectomy referring to Radiology department of Hazrat-e-Rasul Hospital during the first half of 2011 for the evaluation of local recurrence. Traditionally, local recurrence is defined as serum PSA concentration >0.2 ng/dl. We used 1.5-tesla Siemens Avanto MRI unit with endorectal coil and measured creatine, choline and citrate levels before calculating choline-creatine/citrate ratio. Correlation between MRS findings with PSA concentration was evaluated in regards to the multiple levels of the previously mentioned ratio.

Results: Local recurrence was found in 107 (77%) patients based on PSA levels. The mean values for serum PSA levels and creatine-choline/citrate ratio were significantly different in patients with and without local recurrence. Creatine-choline/citrate ratios greater than 50, 100 and 150 (as different cut-off points of recurrence) were respectively seen in 104, 102 and 97 patients and agreement ratio between MRS and PSA in these levels were 94.1%, 94.4% and 85.1%, respectively. Correlation coefficient between these two methods was 0.481.

Conclusion: MRS is a valuable tool for evaluating recurrence in patients with prostate cancer treated by radical prostatectomy and it is in good agreement with serum PSA levels.

Keywords: magnetic resonance spectroscopy, prostate cancer, prostatic specific antigen, recurrence.