

นิพนธ์ต้นฉบับ

การใช้ระดับ PSA ในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมากในชายไทย : รายงานเบื้องต้น

พิทูล ไหลตุภณ*, ศิริรัตน์ ตันสกุล, รัชฎาพร เล้งรักษา, ประดับ วิเศษวุฒิ

บทคัดย่อ

ในรายงานนี้คณะผู้วิจัย ได้รวบรวมค่า Prostate specific antigen (PSA) ที่ตรวจในห้องปฏิบัติการทั่วไป มาเปรียบเทียบระหว่างคนปกติกับผู้ป่วยที่เป็นโรคของต่อมลูกหมาก ได้แก่ การอักเสบ การเกิดเนื้องอกธรรมดา และมะเร็งของต่อมลูกหมาก จากการวิเคราะห์ผลพบว่า ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากมีค่า PSA เฉลี่ยสูงกว่าในกลุ่มคนปกติและผู้ป่วยที่มีการอักเสบและมีเนื้องอกธรรมดาของต่อมลูกหมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.05$) ส่วนผู้ป่วยที่มีการอักเสบและมีเนื้องอกธรรมดาของต่อมลูกหมากพบว่า มีค่า PSA เฉลี่ยสูงกว่าในคนปกติด้วย แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นผลการศึกษานี้พบว่า ค่า PSA ที่ 10 ng/ml เป็นค่าที่เหมาะสมที่จะใช้เป็นค่า cut-off ในการช่วยแพทย์วินิจฉัยแยกผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากออกจากคนปกติ หรือผู้ที่เป็นโรคต่อมลูกหมากชนิดอื่นในผู้ชายไทยต่อไป วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ 2548; 38: 2-7.

คำรหัส : PSA, มะเร็งต่อมลูกหมาก, เนื้องอกธรรมดาของต่อมลูกหมาก

* งานชีวเคมี กลุ่มพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ถ.พระรามหก ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Abstract : Serum PSA in the Diagnosis of Prostate Cancer in Thai men : A Preliminary Report

Pikul Laisupasin*, Sirirat Tunskul, Rutchadaporn Langrugsu, Pradub Visetvuth

In this study we compared serum PSA of normal healthy men with that of patients with prostate diseases comprising prostatitis, benign prostate hyperplasia (BPH) and prostate cancer. Significantly higher levels of the PSA was found in prostate cancer. The patients with prostatitis and BPH had higher PSA than the normal healthy men with no significant difference. In addition, the findings in this study suggest that 10 ng/ml of PSA is an appropriate cut-off value using for the diagnosis of prostate cancer. Bull Chiang Mai Assoc Med Sci 2005; 38: 2-7.

Key Words : PSA, prostate cancer, benign prostate hyperplasia

บทนำ

Prostate specific antigen (PSA) เป็น glycoprotein ขนาด 3.4 kDa หลังจากเซลล์เยื่อบุผิวของต่อมลูกหมาก¹ จากรายงานเมื่อเร็วๆ นี้ พบว่า PSA อาจถูกสร้างขึ้นในเนื้อเยื่อบริเวณอื่นนอกเหนือจากต่อมลูกหมากโดยตรวจพบได้ใน mammary secretions ของหญิงปกติใน mammary cysts และมะเร็งเต้านม²⁻⁴

มีการศึกษาจำนวนมาก แสดงให้เห็นว่าอาจใช้ค่า PSA ในการติดตามการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากได้⁵⁻⁷ แต่การใช้ค่า PSA ในการตรวจสอบและวินิจฉัยระยะแรกเริ่มของต่อมลูกหมากนั้น ยังไม่ได้ผลเป็นแน่ชัด เนื่องจากอาจพบผลบวกลวง ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นเนื้องอกธรรมดาของต่อมลูกหมาก (benign prostate hyperplasia = BPH) ซึ่งบางรายจะมีค่า PSA สูง^{8,9} ดังนั้น

การใช้ค่า cut-off ของ PSA ที่ระดับสูงจะช่วยเพิ่ม specificity ของการตรวจมากขึ้น มีหลายรายงานพบว่าการใช้ค่า cut-off ที่ 10 ng/ml จะช่วยเพิ่ม specificity ได้ดี¹⁰⁻¹²

เท่าที่ผ่านมายังไม่มีผู้รายงานเกี่ยวกับการตรวจหา PSA ในมะเร็งต่อมลูกหมากของผู้ป่วยไทย อาจเนื่องจากเป็นโรคมะเร็งที่พบน้อยในประเทศไทย⁽¹³⁾ เพราะเป็นโรคที่มักพบในผู้ชายที่สูงอายุ แต่คาดว่าแนวโน้มของการเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ในผู้ชายไทยจะสูงขึ้น เนื่องจากประชากรไทยมีชีวิตที่ยาวนานขึ้น

ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงได้รวบรวมค่า PSA ที่ตรวจในห้องปฏิบัติการทั่วไป มาเปรียบเทียบระหว่างคนปกติกับผู้ป่วยที่เป็นโรคของต่อมลูกหมาก ซึ่งได้แก่ BPH, prostatitis และมะเร็ง

วัสดุ อุปกรณ์ และวิธีการ

เครื่องมือ ที่สำคัญคือ Automated Elecsys 1010 (Boehringer Mannheim) และ Centrifuge สารเคมี น้ำยาที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ หาปริมาณ PSA ใช้ Elecsys PSA reagent kit เป็นผลิตภัณฑ์ของบริษัท Roche – Boehringer ซึ่งประกอบด้วย

1. Streptavidin – coated microparticles
2. PSA antibodies (mouse)
3. Antibodies (mouse) labelled with ruthenium (complex)

น้ำยาดังกล่าวจะนำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส หลังจากเปิดใช้แล้วจะมี stability ที่ 2-8 องศาเซลเซียส ประมาณ 12 สัปดาห์

สารมาตรฐานและสารควบคุมคุณภาพ

1. Elecsys PSA Calset
2. Elecsys Preci Control Tumor Marker 1 และ 2

ตัวอย่างตรวจ ซีรัมที่ใช้ในการศึกษาในรายงานนี้ แบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่

1. ซีรัมจากคนปกติเพศชายที่มารับการตรวจสุขภาพประจำปี ที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติตั้งแต่เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2541 ถึง กรกฎาคม พ.ศ. 2542 จำนวน 1,037 ราย มีอายุระหว่าง 36-91 ปี ทุกรายไม่พบความผิดปกติของต่อมลูกหมาก
2. ซีรัมจากผู้ป่วยเพศชายที่มารับการตรวจที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติและพบว่ามีความผิดปกติของต่อมลูกหมาก ได้แก่ BPH 29 ราย prostatitis 1 ราย และมะเร็งของต่อมลูกหมาก 10 ราย

วิธีการ ทำการตรวจหาปริมาณ PSA ในซีรัม โดยใช้เครื่อง Automated Elecsys 1010 ซึ่งเป็นเครื่องอัตโนมัติที่ใช้หลักการวิเคราะห์ Electroche

miluminescence immunoassay : Sandwich principle โดยมีหลักการดังนี้

PSA ในซีรัม จะจับกับ biotinylated monoclonal PSA Specific antibody และ monoclonal -PSA specific antibody ที่ Label ด้วย ruthenium เกิดเป็น sandwich complex จากนั้นจะใส่ Streptavidin coated microparticles เพื่อให้ด้าน biotin ของ complex มาจับแล้ว จึงนำเข้าวัดใน measuring cell โดย Photomultiplier

การคำนวณผลการตรวจ

Elecsys 1010 จะคำนวณค่า PSA ให้โดยอัตโนมัติ

Linearity = 0.010 – 100 ng/ ml.

Analytical sensitivity (lower detection limit) = 0.006 ng/ ml

การควบคุมคุณภาพ

1. ทำ Contorl Tumor Marker 1 และ 2 ควบคู่ไปกับการตรวจหา PSA ในตัวอย่างตรวจวันละครั้ง
2. ทุกครั้งที่เปลี่ยนน้ำยาชุดใหม่จะทำการ calibration และ check control ทุกครั้ง
3. ตัวอย่างตรวจที่มีค่าผิดปกติ จะทำการตรวจ 2 ครั้งขึ้นไป
4. จัดเก็บ น้ำยา สารมาตรฐาน สารควบคุมคุณภาพ ทุกชนิดที่เกี่ยวข้องกับการตรวจไว้ในตู้เย็นที่ควบคุมอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ผล

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยได้ใช้ analysis of variance (ANOVA) ในการวิเคราะห์หาความแตกต่างของค่า PSA เฉลี่ยของแต่ละกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ศึกษา

ผลการศึกษา

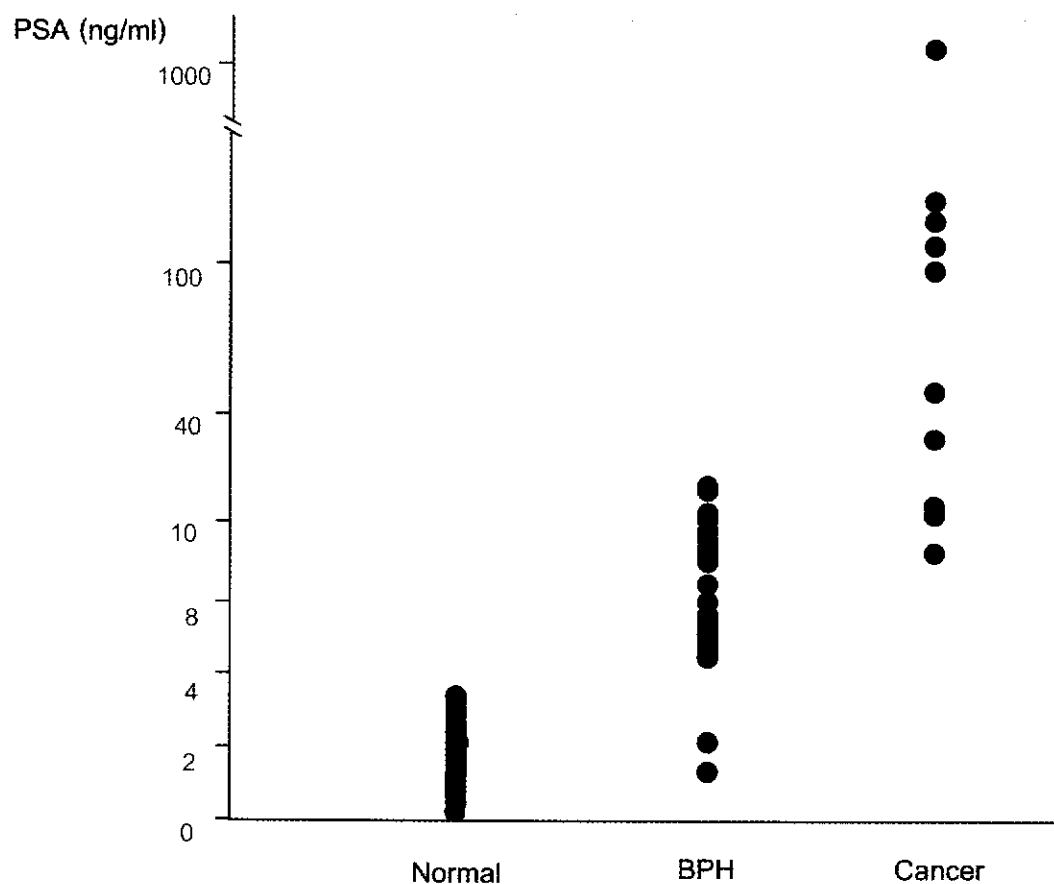
ตารางที่ 1 และรูปที่ 1 แสดงค่า PSA ในซีรัมของกลุ่มคนปกติและที่เป็นโรคของต่อมลูกหมาก พบว่าผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากนั้นมีค่า PSA เฉลี่ย 166.65 ng/ml สูงกว่าค่า PSA เฉลี่ยในกลุ่มคนปกติและผู้ป่วยที่เป็น BPH และ

prostatitis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) สำหรับผู้ป่วยที่เป็น BPH และ prostatitis มี PSA เฉลี่ย 8.22 ng/ml สูงกว่าในคนปกติซึ่งมี PSA 0.91 ng/ml เท่านั้น แต่ยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$)

ตารางที่ 1 แสดงค่า PSA ในซีรัมของกลุ่มคนปกติ และที่เป็นโรคของต่อมลูกหมาก

กลุ่มศึกษา	จำนวน	ค่า PSA* (ng/ml)	ช่วงของค่า PSA (ng/ml)
Normal	1,037	0.91 $\pm$ 0.68	0.02 - 3.38
BPH และ prostatitis	30	8.22 $\pm$ 2.98	1.40 - 17.70
Prostate cancer	10	166.65 $\pm$ 324.45	9.00 - 1,069.60

* ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน



รูปที่ 1 แสดงการกระจายของค่า PSA ในกลุ่มคนปกติ ผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาและมะเร็งของต่อมลูกหมาก

วิจารณ์และสรุป

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก มีค่า PSA เฉลี่ยสูงกว่าในกลุ่มคนปกติ และผู้ป่วยที่เป็น BPH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งตรงกับรายงานของ Filella และ คณะ¹⁴

จากรายงานที่ผ่านมามีผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกธรรมดาของต่อมลูกหมาก (BPH) รวบรวมได้ 25-50 มีค่า PSA มากกว่า 4 ng/ml^{11,15,17} แต่ถ้าใช้ PSA ที่ cut-off value เท่ากับ 10 ng/ml พบว่าจะช่วยลดจำนวนผู้ป่วย BPH ลงเหลือเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น¹⁴ ในรายงานนี้มีผู้ป่วย BPH จำนวนทั้งสิ้น 29 ราย พบว่า 27 ราย (ร้อยละ 93) มีค่า PSA สูงกว่า 4 ng/ml และมีอยู่ 5 ราย (ร้อยละ 17) ที่มีค่า PSA สูงกว่า 10 ng/ml การที่ผลการศึกษของเราแตกต่างจากรายงานอื่น อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษามีไม่มาก เนื่องจากยังเป็นโรคที่พบได้น้อยในประเทศไทย หรือเทคนิคการตรวจหาค่า PSA ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการอาจแตกต่างกัน

สำหรับในคนปกตินั้น การศึกษานี้ไม่พบค่า PSA สูงกว่า 10 ng/ml เลย ซึ่งตรงกับในรายงานอื่น¹⁸ ส่วนผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากในรายงานนี้มีอยู่ 10 ราย เราพบเพียง 2 ราย (ร้อยละ 20) เท่านั้น ที่มีค่า PSA ในซีรัม ต่ำกว่า 10 ng/ml คือพบ 9.0 และ 9.6 ng/ml และอีก 8 ราย หรือร้อยละ 80 มีค่า PSA ในซีรัมสูง 10 ng/ml ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานของ Amitage และคณะ¹⁷ ที่พบร้อยละ 71 ของผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก มีค่า PSA สูงกว่า 10 ng/ml ดังนั้น ผลจากการศึกษาเบื้องต้นนี้ คณะผู้วิจัยเห็นว่า ค่า PSA ที่ 10 ng/ml เป็นค่าที่เหมาะสมที่จะใช้เป็นค่า cut-off ในการช่วยแพทย์วินิจฉัยแยกผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมากออกจากคนปกติหรือผู้ที่เป็นโรคต่อมลูกหมากอื่นๆ ในผู้ชายไทยต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Wang MC, Velenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate-specific antigen. *Invert Urol* 1979; 17: 159-63.
2. Diamandis EP, Zarghani N, Grass L. Induction of prostate specific antigen production by steroids and tamoxifen in breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 291-300.
3. Yu H, Diamandis EP. Prostate-specific antigen in milk of Lactating women. *Clin Chem* 1995; 41: 54-8.
4. Filella X, Molina R, Alcover J, et al. Prostate specific antigen detection by ultrasensitive assay in samples from women. *Prostate* 1996; 29: 311-6.
5. Carter HB, Morrell CH, Pearson JD, et al. Estimation of prostatic growth using serial prostate specific antigen measurements in men with and without prostate disease. *Cancer Research* 1992; 52: 3323-8.
6. Semjonow A, Hamm M, Rathert P. Half-life of prostate specific antigen after radical prostatectomy: the decisive predictor of curative treatment. *Eur Urol* 1992; 21: 200-5.
7. Partin A, Pearson J, Pound C. Rate of change of serum prostatic specific antigen (PSA) after radical prostatectomy distinguishes local recurrence from distant metastases. *J Urol* 1993; 149: 447.
8. Ambruster DA. Prostate-specific antigen: Biochemistry analytical methods and

- clinical application. Clin chem 1993; 39: 181-95.
9. Morote J, Ruibal A, Palou J. Evaluation of specific antigen and prostatic acid phosphatase specificity : Study of false values. Int Biol Markers 1986; 3: 141-6.
 10. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou PK, Reddy PK, Vessella RL. Prostate specific antigen and prostate acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J Urol 1987; 138: 1181-4.
 11. Hudson MA, Bahson RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. J Urol 1989; 142: 1011-7.
 12. Filella X, Molina R, Jo J, Umberto B, Bedini JL, Ballesta AM. Clinical usefulness of prostate specific antigen and prostatic and phosphatase. Tumor Biol 1990; 11: 289-95.
 13. Vatanasapl V, Martin N, Sip-lung H et al. Cancer in Thailand 1988-1991. IARC Technical Report No.16. Lyon, 1993.
 14. Filella X, Alcover J, Molina R, Rodriguez A, Carretero P, Ballesta AM. Free and total PSA in the diagnosis of prostate cancer. Tumor Biol 1997; 18: 332-40.
 15. Filella X, Molina R, Ballesta AM, Gil MJ, Allepur C, Rioja LA. Value of PSA in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms : Results of a multicenter study. Eur J Cancer 1996; 32A: 1125-8.
 16. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JL, et al. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 1988; 139: 766-72
 17. Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, Robinson MR, Appleyard I. The value of measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. Br J Urol 1988; 62: 584-9.
 18. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG et al. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men. JAMA 1993; 270: 860-4.