

بررسی اثرات BCG تراپی داخل مثانه ای بر سطح سرمی PSA

دکتر محمدرضا محمدی فلاح^۱، دکتر سوسن جعفری^۲، دکتر منصور علیزاده^۳، دکتر محمدرضا مختاری^۴

تاریخ دریافت ۸۶/۱/۲۵، تاریخ پذیرش ۸۷/۲/۱۱

چکیده

پیش زمینه و هدف: سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان شناخته شده مردان است. در حال حاضر PSA، DRE، روش‌های SCREENING بیماران بوده و در صورت بالا بودن PSA یا DRE مشکوک از TRUS بیوپسی پروستات که روشی تهاجمی است جهت تشخیص قطعی استفاده می‌شود. عوامل متعددی باعث افزایش PSA می‌شود. ما در این مطالعه سعی داریم اثرات BCG تراپی داخل مثانه‌ای بر سطح سرمی PSA را بررسی کنیم.

مواد و روش کار: مطالعه فوق از نوع Clinical trial می‌باشد. از بین بیماران مبتلا به تومور سطحی مثانه که تحت TUR تومور قرار گرفته و ۲ هفته بعد BCG تراپی داخل مثانه‌ای می‌شدند و قبل از عمل PSA > 4ng/ml یا DRE غیرطبیعی نداشتند ۶۶ نفر وارد مطالعه شدند. BCG تراپی به طور هفتگی به مدت ۶ هفته انجام شد. PSA قبل از شروع BCG تراپی و سپس قبل از هر جلسه BCG تراپی و ۳ ماه بعد از اتمام BCG تراپی چک شد در صورتی که PSA بیشتر از ۲ برابر حد پایه افزایش می‌یافت یا PSA > 4ng/ml می‌شد، significant در نظر گرفته شده، و از گروه دارای PSA > 4ng/ml بیوپسی پروستات تحت گاید سونوگرافی بعمل می‌آمد.

یافته‌ها: در ۱۵ نفر (۲۲٪) PSA افزایش قابل توجه دیده شد از ۱۰/۳-۱۰/۱. (متوسط ng/ml ۲/۳). در ۱۰ نفر (۱۵/۱٪) PSA به بالاتر از 4ng/ml رسید و در تمامی آنها در عرض ۳ ماه از قطع درمان به حد پایه برگشت. در ۵ نفر از بیماران PSA در ۲ نمونه متوالی به بیش از ۲ برابر حد پایه رسید. در اینها PSA به حد پایه برگشت در ۳ نفر همچنان بالاتر از ۲ برابر حد پایه باقی ماند و در ۲ نفر به کمتر از ۲ برابر حد پایه رسید. در ۱۰ نفر با PSA > 4ng/ml زمان متوسط رسیدن به بالاتر از 4ng/ml ۱/۸ هفته رانگل ۳-۱ هفته بود. DRE در ۷ نفر از بیماران با PSA > 4ng/ml و نیز در ۵ نفر با افزایش PSA به بیش از ۲ برابر پایه طبیعی بود. در ۱ نفر از ۱۰ نفر ندول لوب راست و در ۲ نفر پروستات بزرگتر از حد طبیعی بود. در ۶ نفر از ۱۰ نفر بیوپسی TRUS guided پروستات بعمل آمد که در ۲ نفر پروستاتیت گرانولوماتوز در ۴ نفر بافت طبیعی پروستات گزارش شد.

نتیجه‌گیری: BCG تراپی باعث افزایش PSA می‌شود و تا ۳ ماه بعد از قطع BCG تراپی قابل برگشت است و در صورتی که بعد از ۳ ماه بالای ۴ ng/ml باشد بیوپسی پروستات پیشنهاد می‌شود.

کلید واژگان: BCG تراپی، PSA، بیوپسی TRUS guided پروستات

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره دوم، ص ۱۵۷-۱۵۵، تابستان ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: بیمارستان امام خمینی (ره) ارومیه، بخش پیوند، تلفن: ۰۹۱۴۱۴۱۷۵۵۵

E-mail: mrmf222tir@msn.com

^۱ دانشیار اورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ اورولوژیست، دانشگاه آزاد ارومیه

^۳ استادیار اورولوژی، دانشگاه آزاد ارومیه

^۴ رزیدنت ارشد اورولوژی دانشگاه آزاد ارومیه

مقدمه

سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان شناخته شده مردان و دومین علت مرگ ناشی از سرطان در مردان است. با استفاده از PSA، DRE، و بهبود تکنیک‌های بیوپسی می‌توان سرطان پروستات را در تعداد بیشتری از مردان در مراحل اولیه تشخیص داد (۱). AUA و انجمن سرطان آمریکا توصیه می‌کنند تمام مردان بالای ۵۰ سال تحت PSA، DRE، سالانه قرار گیرند (۲). طبق نظر AUA PSA > 4ng/ml و DRE غیرطبیعی کاندید بیوپسی TRUS-guided پروستات هستند (۳). PSA یک سرین پروتئاز بوده و به مقدار زیاد در semen ترشح شده باعث liquefaction مایع semen می‌شود (۴). PSA وابسته به اندروژن بوده و با افزایش LH، Testosterone در هنگام بلوغ قابل اندازه‌گیری می‌شود. نیمه عمر PSA ۲-۳ روز است. افزایش PSA از گسیختگی بافت پروستات مثلاً به دنبال بیوپسی پروستات، التهاب پروستات، سرطان و غیره ناشی می‌شود (۵، ۶). از طرف دیگر اعمال جراحی پروستات (پروستاتکتومی) هورمون تراپی (انتی اندروژن‌ها) و عقیم‌سازی با جراحی (ارکیکتومی) یا دارویی (اگونست‌های LHRH) باعث کاهش PSA می‌شود (۶).

با توجه به ارزش درمانی BCG تراپی داخل مثانه‌ای در درمان سرطان‌های سطحی مثانه بهتر است از اثرات BCG تراپی داخل مثانه‌ای بر PSA سرمی آگاه باشیم. BCG تراپی ۲ هفته بعد از TUR.T انجام می‌شود. و در گزارش‌ها در ۱/۳ موارد منجر به پروستاتیت گرانولوماتوز می‌گردد (۸). این افزایش PSA قابل اشتباه با افزایش PSA ناشی از سرطان پروستات بوده مشخص کردن ارتباط BCG تراپی با افزایش سطح سرمی PSA و زمان لازم برای نرمال شدن پس از BCG تراپی نیاز به بیوپسی پروستات را در این بیماران کاهش می‌دهد.

مواد و روش کار

از اول اسفند ۱۳۸۲ تا آخر اسفند ۱۳۸۴، ۷۰ بیمار بالای ۵۰ سال مبتلا به سرطان‌های سطحی مثانه در این مرکز تحت TURT قرار گرفتند و ۲ هفته بعد تحت BCG تراپی قرار گرفتند. PSA قبل از انجام BCG تراپی و سپس هر هفته قبل از انجام BCG تراپی و ۳ ماه بعد از قطع BCG تراپی چک می‌شد. DRE در هفته‌های ۳، ۶ و نیز در follow up سیستماتیک ۶ هفته بعد از اتمام BCG تراپی انجام می‌شد. در صورتی که PSA بیش از ۲ برابر سطح پایه در حد اقل دو نمونه متوالی و یا به بیش از ۴ng/ml افزایش می‌یافت significant در نظر گرفته شده، از گروه دارای بالای ۴ng/ml کاندید بیوپسی پروستات بروش TRUS guided می‌شدند.

نتایج

از ۷۰ بیمار BCG تراپی شده ۴ نفر به علت PSA اولیه بالای 4ng/ml مطالعه خارج شدند. اختلاف معنی دار از نظر سن و سایز پروستات در DRE در بین دو گروه با و بدون افزایش قابل توجه PSA مشاهده نشد ($P < 0.1$) از ۶۶ بیمار باقیمانده در ۱۵ نفر ۲۲٪ افزایش قابل توجه PSA مشاهده شد. در این‌ها متوسط سطح اولیه PSA 2.3ng/ml بود. و متوسط حداکثر افزایش PSA 5.4ng/ml (۱-۱۰/۳) بود. در ۱۰ بیمار (۱۵/۱٪) PSA به بالاتر از 4ng/ml افزایش یافت. در این گروه سطح PSA سرمی پایه ۲/۷ ng/ml و متوسط حداکثر افزایش PSA 6.8ng/ml (۱۰/۳-۱/۳) بود. در ۵ بیمار سطح سرمی به بیش از ۲ برابر پایه در ۲ نمونه متوالی با سطح متوسط ۴ng/ml افزایش یافت و متوسط حداکثر افزایش PSA 1/۷ ng/ml (۱-۱/۵) بود. در مقایسه دو گروه با و بدون افزایش قابل توجه PSA اختلاف معنی دار در میانگین افزایش PSA مشاهده شد ($P < 0.02$) در ۱۰ بیمار که PSA به بالاتر از 4ng/ml افزایش یافته بود پس از گذشت ۳ ماه از قطع BCG تراپی به سطح پایه برگشت. در ۵ بیمار که سطح سرمی به بیش از ۲ برابر پایه در ۲ نمونه متوالی افزایش یافته بود پس از گذشت ۳ ماه بازگشت به سطح اولیه مشاهده نشد. در این‌ها بعد از گذشت ۳ ماه در ۳ نفر PSA همچنان بالاتر از ۲ برابر حد پایه باقی ماند و در ۲ نفر به کمتر از ۲ برابر حد پایه رسید ولی هرگز از ۴ng/ml بالاتر نرفت. متوسط زمان افزایش PSA به بالاتر از ۴ng/ml در ۱۰ بیمار ۱/۸ هفته (۱-۳) بود. DRE در ۷ نفر از بیماران با PSA > 4ng/ml و نیز در ۵ نفر با افزایش بیش از ۲ برابر حد پایه طبیعی بود. در ۱ نفر از ۱۰ نفر ندول لوب راست و در ۲ نفر پروستات بزرگتر از حد طبیعی بود. در ۶ نفر از ۱۰ نفر بیوپسی TRUS guided پروستات بعمل آمد که در ۲ نفر پروستاتیت گرانولوماتوز در ۴ نفر بافت طبیعی پروستات گزارش شد.

بحث

BCG موثرترین داروی اینتراویکال برای درمان سرطان‌های سطحی مثانه است (۹). مطالعات مختلف افزایش PSA را به دنبال BCG تراپی نشان داده‌اند. در مطالعه آقای Oates از ۳۲ بیمار تراپی شده در ۱۳ نفر که به علت ندولاریته پروستات در DRE بیوپسی شده بودند در هر ۱۳ نفر پروستاتیت گرانولوماتوز گزارش گردید (۴۰٪) (۷).

در سال ۱۹۹۰ یک مورد پروستاتیت گرانولوماتوزیس از تزریق داخل مثانه‌ای که به علت DRE غیرطبیعی تحت بیوپسی قرار گرفته بود گزارش شد (۹).

گرانولوماتوزنسبیت داد همان طوری که در ۲ نفر از بیماران ما پروستاتیت گرانولوماتوزدر پاتولوژی با ثبات رسید به نظر می‌رسد در صورتی که از همه بیماران بیوپسی بعمل آید پروستاتیت اثبات خواهد شد.

اثر BCG تراپی داخل مثانه بر PSA خود محدود شونده است و به نظر می‌رسد به علت مهار ادامه التهاب و مهار رشد باکتری‌ها توسط سیستم ایمنی باشد. بنابراین ما پیشنهاد می‌کنیم در بیماران BCG تراپی شده با PSA بالا چک PSA ۳ ماه بعد از قطع BCG تراپی انجام و در صورت پایدار بودن افزایش PSA در حد بالای 4ng/ml اقدام به بیوپسی پروستات گردد.

نتیجه‌گیری

BCG تراپی باعث افزایش موقتی PSA می‌شود لذا بیوپسی پروستات در صورت بالا بودن PSA (> 4ng/ml) در این بیماران ۳ ماه بعد از قطع BCG تراپی توصیه می‌شود.

در سال ۱۹۹۱ نیز افزایش PSA به دنبال BCG تراپی داخل مثانه‌ای گزارش شد که در بیوپسی پروستاتیت گرانولوماتوز گزارش شد (۱۰).

در سال ۱۹۹۴ پروستاتیت گرانولوماتوز در ۱/۳ بیماران به دنبال BCG تراپی داخل مثانه‌ای گزارش گردید. در این مطالعه در ۷۵٪ بیماران PSA از متوسط ۱/۳ به ۳/۸ افزایش یافت و در ۴۲٪ بیماران PSA به بالاتر از 4ng/ml افزایش یافت. و در بیوپسی TRUS پروستاتیت گرانولوماتوزو بافت طبیعی پروستات گزارش شد. در این مطالعه افزایش PSA خود محدود شونده است و PSA در عرض چند ماه به حد طبیعی برگشت (۱۰).

مطالعه ما نشان داد که در ۲۲٪ بیماران افزایش قابل توجه PSA به دنبال BCG تراپی داخل مثانه‌ای ایجاد شد که حداکثر در عرض ۱/۸ هفته بعد از شروع درمان ایجاد شد و در عرض ۳ ماه PSA به حد طبیعی پایه برگشت.

علت افزایش PSA به دنبال BCG تراپی داخل مثانه را می‌توان به پاسخ التهابی پروستات به BCG تراپی و ایجاد پروستاتیت

References:

- Istwin MS, Jekemion JB. Perspective on the problem of prostatic cancer. J Urol 1994; 152: 1680-1.
- Mettlin C, Jones G, Averette H, Gusberg SB, Murphy GP. Defining and updating the American cancer society guidelines for the cancer-related checkup: prostatic and endometrial cancer. CA Cancer J Clin 1993; 43:42.
- Bangma CH, Kranes R, Blijenberg BG, Schroder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer: Part I Results of a retrospective evaluation of 1726 men. J Urol 1995; 46: 773-8.
- McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, et al. Molecular forms of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family a new era. J Urol 1995; 45: 729-44.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for androcarcinoma of the prostate. N Engl J Med 1987; 317: 909-16.
- Yuan JJJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau S, Ratlief TL, Smith DS, et al. Effects of rectal examination prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen. J Urol 1992; 147: 810-4.
- Oates RD, Stilmant MM, Freedlund MC, Siroky MB. Granulomatous prostatitis following BacillusCalmette-Guerine immunology of bladdercancer. J Urol 1998; 140: 751-4.
- Bosion K, Leibovici D, Zisman A. Elevated PSA serum level after intravesical instillation of BCG. J Urol 2000; 164(5): 1546-9
- Sai S, Sakakibara T, Takashi M, Sakata T, Miyake K. Granulomatous prostatitis after BCG therapy of superficial bladder cancer: a case report. Hinyokika Kiyō 1990; 36: 935-7
- Bahnon RR. Elevation of PSA from BCG induced granulomatous prostatitis. J Urol 1991; 146: 1368-9.