

The Accuracy of Serum Prostate-Specific Antigen (PSA) Level of 4-10 ng/ml with Age and Digital Rectal Examination in Prostate Cancer Prediction

¹Piyathida Kalayanon, ²Yanathorn Keawkaew, ³Natthaphat Haekawee

Medical Education Center Uttaradit Hospital

ABSTRACT

Objective: To study the accuracy of serum PSA level 4-10 with age and digital rectal examination in prostate cancer prediction.

Methods: From January 1st, 2017 to June 30th, 2022. The Diagnostic prediction research using a retrospective case-control study, data was collected from ICD-10 medical records from patients who were suspected to have prostate cancer and had pathologic biopsy results were studied at Uttaradit hospital. All data were analyzed by descriptive and analytic statistics.

Results: Prostate cancer prediction accuracy with serum PSA 4-10 ng/ml have sensitivity 77.5%, specificity 69.2%, positive predictive value 88.6%, negative predictive value 50.0% and AUROC 0.81 (95% CI 0.71-0.91, $p=0.011$). When serum PSA 4-10 ng/ml was considered in combination with age and rectal examination, sensitivity 88.9%, specificity 66.7%, positive predictive value 88.9%, Negative predictive value 66.7% increased predictive value. The occurrence of prostate cancer was AUROC 0.93 (95% CI 0.84-1.00, $p<0.001$)

Conclusion: In this study, the accuracy in prostate cancer prediction, Serum PSA alone is not appropriate for the diagnosis of prostate cancer. If serum PSA 4-10 ng/ml was considered with age and digital rectal examination, it should be more accurate in predicting the incidence of prostate cancer

Keywords: Accuracy, Serum Prostate-specific antigen (PSA), Rectal examination, Prostate cancer

Contact : Piyathida Kalayanon

Address : Medical Education Center Uttaradit Hospital

38 Jetsadabodin road, Tha It, Muang, Uttaradit 53000

E-mail : piyathidak62@nu.ac.th



ความแม่นยำของ Serum prostate-specific antigen (PSA) ในช่วง 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและผลการตรวจทางทวารหนักในการทำนายการเกิด มะเร็งต่อมลูกหมาก

¹ปิยธิดา คาลายานนท์, ²ญาณธร เขียวแก้ว, ³ณัฐภัทร แหกาวี

ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความแม่นยำของ Serum PSA ในช่วง 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและผลการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนักในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

วิธีการศึกษา: เป็นการวิจัยทำนายเชิงวินิจฉัย Diagnostic prediction research แบบ Retrospective case-control study เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่สงสัยเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 30 มิถุนายน 2565 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงวิเคราะห์

ผลการศึกษา: ความแม่นยำในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากด้วย Serum PSA 4-10 ng/ml พบ Sensitivity ร้อยละ 77.5 Specificity ร้อยละ 69.2 Positive predictive value ร้อยละ 88.6 Negative predictive value ร้อยละ 50.0 ค่า AUROC เท่ากับ 0.81 (95% CI 0.71-0.91, $p=0.011$) เมื่อพิจารณา Serum PSA 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและการตรวจทางทวารหนัก Sensitivity ร้อยละ 88.9 Specificity ร้อยละ 66.7 Positive predictive value ร้อยละ 88.9 Negative predictive value ร้อยละ 66.7 เพิ่มคุณค่าในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากพบ AUROC 0.93 (95% CI 0.84-1.00, $p<0.001$)

สรุป: จากการศึกษาความแม่นยำในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก Serum PSA เพียงอย่างเดียว ไม่เหมาะสมในการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก หากพิจารณา Serum PSA ในช่วง 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและผลการตรวจทางทวารหนักพบมีความแม่นยำในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: ความแม่นยำ, Serum prostate-specific antigen (PSA), การตรวจทางทวารหนัก, มะเร็งต่อมลูกหมาก

ติดต่อ : ปิยธิดา คาลายานนท์

สถานที่ติดต่อ : ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก

โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ เลขที่ 38 ถนนเจริญาภดินทร์ ตำบลท่าอิฐ อำเภอเมือง จังหวัดอุดรดิตถ์ 53000

อีเมล : piyathidak62@nu.ac.th



บทนำ

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 2 และเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งอันดับ 5 ในเพศชายทั่วโลก¹ และอันดับ 5 ในประเทศไทย ซึ่งปัจจัยเสี่ยงสำคัญ ได้แก่ อายุ โดยโอกาสการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น ประวัติมะเร็งต่อมลูกหมากในครอบครัว เชื้อชาติหรือชาติพันธุ์ เป็นต้น²

ผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากมักไม่มีอาการ หากมีอาการจะมาจากกลุ่มอาการทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (Lower urinary tract symptoms) เช่น ปัสสาวะไม่ออก ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะบ่อย เป็นต้น³ ซึ่งมีแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากโดยการตรวจเลือดเพื่อหาระดับ prostate-specific antigen (PSA) การตรวจทางทวารหนัก (Digital rectal examination) เพื่อตรวจคลำขนาดรูปร่างและความยืดหยุ่น ความแข็งของต่อมลูกหมาก หากลักษณะต่อมลูกหมากมีขนาดไม่สมมาตร ผิวขรุขระหรือเป็นก้อนแข็งคล้ายหิน จะสงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก จะได้รับการตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาไม่ว่าจะมีค่า Serum PSA เท่าใด⁴

Prostate-specific antigen (PSA) เป็นสาร Glycoprotein สร้างจากต่อมลูกหมาก Serum PSA ที่ปกติจะมีค่าน้อยกว่า 4 ng/ml แม้ว่าจะระดับ PSA อยู่ในช่วงที่ปกติหรือสูงไม่มากก็ยังสามารถตรวจพบมะเร็งต่อมลูกหมากได้เช่นกัน^{5,6} การส่งตรวจ Serum PSA เป็นผลตรวจทางห้องปฏิบัติที่ทำเป็นประจำในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากในกรณีค่า Serum PSA เพิ่มขึ้นไม่มากทำให้เกิดความสับสนกับโรคอื่นที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า Serum PSA

ผลตรวจ Serum PSA ในช่วง 4-10 ng/ml เป็นระดับกำกวม เรียกว่า Diagnostic gray zone⁷ เป็นช่วงที่กำกวมในการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากแยกได้ยากกับโรคอื่น⁶ เช่น โรคต่อมลูกหมากโต, โรคต่อมลูกหมากอักเสบ หรือการทำหัตถการต่างๆ กับต่อมลูกหมาก ที่สามารถทำให้ระดับ PSA สูงขึ้นได้เช่นกัน^{8,9} โดย PSA 4-10 ng/ml มีโอกาสเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก ร้อยละ 41¹⁰ จากการศึกษาของ European Urology ค่า PSA 4-10 ng/ml ค่าความไวและค่าความจำเพาะร้อยละ 60 และ 73 ตามลำดับ¹¹ ผู้วิจัยสนใจว่าผลตรวจ Serum PSA และ Serum PSA 4-10 ng/ml เพียงอย่างเดียวจะเพียงพอต่อการทำนายโรคมะเร็งได้มากน้อยเพียงใด หากพิจารณา Serum PSA 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและผลการ

ตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนักส่งผลหรือเพิ่มความสามารถในการทำนายการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเป็นอย่างไร

ดังนั้นการศึกษาความแม่นยำในการทำนายการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ป่วยที่มีค่า PSA 4-10 ng/ml จะช่วยให้แพทย์ตระหนักถึงโอกาสของการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก แม้ว่าค่า Serum PSA สูงไม่มากแต่ก็มีโอกาสเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเช่นกัน การวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้ในระยะเริ่มต้นสามารถวางแผนการรักษาหรือตรวจติดตามต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความแม่นยำของ Serum prostate-specific antigen (PSA) ในช่วง 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและผลการตรวจทางทวารหนักในการทำนายการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. มะเร็งต่อมลูกหมาก (Prostate cancer) คือ การแบ่งเซลล์ของต่อมลูกหมากที่เพิ่มขึ้นผิดปกติ มักพบในผู้ป่วยชายอายุมากกว่า 50 ปี¹² วินิจฉัยได้โดยการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก การตรวจ Prostate-specific antigen PSA blood test ตามด้วยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาโดยใช้อัลตราซาวด์ต่อมลูกหมากผ่านทางทวารหนัก (Transrectal Ultrasound: TRUS) เป็น Gold standard ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก¹³

2. Prostate specific antigen (PSA) คือ Glycoprotein สร้างจากต่อมลูกหมาก เป็นสารบ่งชี้มะเร็ง (Tumor marker) ในการตรวจคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากโดยการวัดค่า serum PSA ในกระแสเลือด¹⁴ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบบทางเดินปัสสาวะเป็นผู้ส่งตรวจและรายงานประโยชน์และความเสี่ยงของการตรวจ¹³

3. การตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก (Digital rectal examination: DRE) คือ การตรวจต่อมลูกหมาก โดยใช้นิ้วสอดเข้าไปทางรูทวารหนักเพื่อตรวจคลำขนาดรูปร่างและความยืดหยุ่น ความแข็งของต่อมลูกหมาก¹⁴ หากสงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก ลักษณะต่อมลูกหมากมีขนาดไม่สมมาตร ผิวขรุขระหรือเป็นก้อนแข็ง ผู้รับการตรวจสมควรได้รับการตัดชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากหรือไม่ ไม่ว่าจะมีค่า Serum PSA เท่าใด¹⁵

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา: การวิจัยทำนายเชิงวินิจฉัย (Diagnostic prediction research) มีรูปแบบการวิจัยทางระบาดวิทยาแบบ Retrospective case-control

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย

ประชากร: ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์

เกณฑ์การคัดเข้า: ผู้ป่วยที่มีผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา

เกณฑ์การคัดออก: ผู้ป่วยที่ไม่มีผลตรวจ Serum PSA

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากที่มารับบริการรักษาในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ 828 ราย คำนวณโดยใช้ค่าความไว ร้อยละ 60 และความจำเพาะ ร้อยละ 73 โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ค่าอำนาจในการทดสอบเท่ากับ 0.8 ได้ขนาดกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 106 ราย

การคำนวณกลุ่มตัวอย่าง

จากการคำนวณกลุ่มตัวอย่างจากค่าความไวและความจำเพาะได้จำนวนประชากรที่มากที่สุด คือ 106 ราย จำนวนผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากในโรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ช่วงวันที่ 1 มกราคม 2560 ถึง 30 มิถุนายน 2565 มีจำนวน 828 ราย คัดออกตามเกณฑ์ พบผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากจำนวน 186 ราย ทำการสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (Simple random sampling) โดยสุ่มผู้ป่วยออก 89 ราย ได้กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการส่งตรวจชิ้นเนื้อต่อมลูกหมากจำนวน 106 ราย แยกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก 80 ราย และผู้ป่วยที่ไม่เป็นต่อมลูกหมาก 26 ราย มาวิเคราะห์ทั้งหมดเพื่อการแสดงสัดส่วนข้อมูลและสัดส่วนของข้อมูลตามความเป็นจริงของโรงพยาบาลอุดรดิตถ์

แหล่งข้อมูลเวชระเบียน: ICD-10 ฐานข้อมูลโรงพยาบาลอุดรดิตถ์

การเก็บรวบรวมข้อมูล: ผู้วิจัยบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย จำนวน 106 ราย ลงในโปรแกรม Microsoft Excel

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลและควบคุมคุณภาพเครื่องมือ

แบบบันทึกข้อมูล (Case record form) หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย, อายุ, Prostate-specific antigen, ผลตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก, ปริมาตรของต่อมลูกหมาก และผลการตรวจด้วยภาพถ่ายเพื่อวินิจฉัยทางการแพทย์

ตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรต้น: Prostate-specific antigen, อายุ ปริมาตรต่อมลูกหมากและการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก

ตัวแปรตาม: อายุ, การตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก, ปริมาตรต่อมลูกหมาก และผลการตรวจด้วยภาพถ่ายเพื่อวินิจฉัยทางการแพทย์

สมการความสัมพันธ์ของตัวแปร

โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก = f (Prostate specific antigen | อายุ + ผลการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก + ปริมาตรต่อมลูกหมาก + ผลการตรวจด้วยภาพถ่ายเพื่อวินิจฉัยทางการแพทย์)

โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก = f (Prostate specific antigen 4-10 ng/ml + อายุ + ผลการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก | ปริมาตรต่อมลูกหมาก + ผลการตรวจด้วยภาพถ่ายเพื่อวินิจฉัยทางการแพทย์)

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

นำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วยระบบคอมพิวเตอร์ใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูปทางคอมพิวเตอร์ (Statistic software) โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ข้อมูลส่วนบุคคลของกลุ่มศึกษาวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive analysis) นำเสนอข้อมูลในรูปแบบจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐาน และค่าพิสัยควอไทล์ เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Fisher's exact test หรือ Chi-square test และ Independent t-test และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Rank sum test วิเคราะห์หาค่า cut-off ค่าความไว (Sensitivity) และ ความจำเพาะ (Specificity) ของ PSA cut-off ด้วยการวิเคราะห์แบบ Area under the receiver operating characteristic (AUROC) วิเคราะห์หาความแม่นยำในการทำนายโรคมะเร็งต่อมลูกหมากด้วยการวิเคราะห์ multivariable logistic regression

จริยธรรมการวิจัย

ได้รับการอนุมัติจริยธรรมการวิจัย เลขที่โครงการ 19/2565 จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์

ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไป

จากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ศึกษารวมทั้งสิ้น 106 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่มีผลตรวจชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก 80 ราย และผู้ป่วยที่มีผลตรวจชิ้นเนื้อไม่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก 26 ราย ส่วนใหญ่พบในอายุมากกว่า 70 ปี (ร้อยละ 69.2) ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลตรวจชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากส่วนใหญ่พบในอายุมากกว่า 70 ปี (ร้อยละ 63.7) มีค่ามัธยฐานของอายุ 74 ปี (IQR=14) ส่วนใหญ่มีค่า Serum PSA มากกว่า 10 ng/ml (ร้อยละ 77.5) ค่ามัธยฐานของ Serum PSA 67.2 ng/ml (IQR=353.925) มีปริมาตรต่อมลูกหมากส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 30-60 ml (ร้อยละ 46.4) ค่ามัธยฐานของปริมาตรต่อมลูกหมาก 48.67 ml (IQR=49.62) ส่วนใหญ่ตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก 19 ราย (ร้อยละ 76) และตรวจพบความผิดปกติจากภาพถ่ายเพื่อวินิจฉัยทางการแพทย์ 40 ราย (ร้อยละ 88.89)

กลุ่มผู้ป่วยที่มีผลตรวจชิ้นเนื้อไม่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 26 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุ 73.5 ปี (IQR=12.0) ส่วนใหญ่พบค่า Serum PSA อยู่ในช่วง <4 และ 4-10 ng/ml เป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 34.6) ค่ามัธยฐาน 6.235 ng/ml (IQR=8.56) มีปริมาตรต่อมลูกหมากอยู่ในช่วง >60 ml (ร้อยละ 57.1) มีค่ามัธยฐาน 67 ml (IQR=50.44) ส่วนใหญ่พบความผิดปกติจากการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก 8 ราย (ร้อยละ 72.7) และพบความผิดปกติจากภาพถ่ายเพื่อวินิจฉัยทางการแพทย์ 12 ราย (ร้อยละ 92.31) อายุ ผลการตรวจทางทวารหนัก ปริมาตรต่อมลูกหมากและผลตรวจภาพถ่ายเพื่อวินิจฉัยทางการแพทย์พบว่าไม่แตกต่างกัน (p>0.005) ส่วนค่า Serum PSA มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (n=106)

ลักษณะที่ศึกษา	ผลตรวจชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก (n=80)		ผลตรวจชิ้นเนื้อไม่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก (n=26)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
อายุ (ปี)					0.427
40-54	1	1.3	1	3.9	
55-69	28	35.0	7	26.9	
>70	51	63.7	18	69.2	
Median (IQR)	74	(14.0)	73.5	(12.0)	
Serum PSA level (ng/ml)					<0.001
< 4	1	1.3	9	34.6	
4-10	17	21.2	9	34.6	
> 10	62	77.5	5	30.8	
Median (IQR)	67.2	(353.9)	6.2	(8.6)	
Digital rectal examination (n=36)					1.000
Positive	19	76.0	8	72.7	
Negative	6	24.0	3	27.3	

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (n=106) (ต่อ)

ลักษณะที่ศึกษา	ผลตรวจชิ้นเนื้อเป็นมะเร็ง ต่อมลูกหมาก (n=80)		ผลตรวจชิ้นเนื้อไม่เป็นมะเร็ง ต่อมลูกหมาก (n=26)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
Prostate volume (ml) (n=35)					0.537
< 30	5	17.9	0	0.0	
30-60	13	46.4	3	42.9	
> 60	10	35.7	4	57.1	
Median (IQR)	48.7	(49.6)	67	(50.4)	
Imaging (n=58)					1.000
Positive	40	88.9	12	92.3	
Negative	5	11.1	1	7.7	

การวิเคราะห์หา predictor ในการทำนายการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก

จากผลการวิเคราะห์ความสามารถในการทำนายมะเร็งต่อมลูกหมากด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยแบบตัวแปรพหุถดถอยแบบโลจิสติก คุณค่าในการทำนายโรคของ Serum PSA พบ Sensitivity ร้อยละ 77.5, Specificity ร้อยละ 69.2, Positive predictive value ร้อยละ 88.6, Negative predictive value ร้อยละ 50.0 และ AUROC เท่ากับ 0.81 (95% CI 0.71-0.91, $p=0.011$) ตามลำดับ Serum PSA ช่วง 4-10 ng/ml พบ Sensitivity ร้อยละ 98.8, Specificity ร้อยละ 34.6, Positive predictive value ร้อยละ 88.6, Negative predictive value ร้อยละ 50.0 และ AUROC เท่ากับ 0.77 (95% CI 0.74-1.00, $p<0.001$) ตามลำดับ Serum PSA ช่วง 4-10 ng/ml ร่วมกับการตรวจทางทวารหนัก พบ Sensitivity ร้อยละ 89.5, Specificity ร้อยละ 75.0, Positive predictive value ร้อยละ 89.5, Negative predictive value ร้อยละ 75.0 และค่า AUROC เท่ากับ 0.89 (95% CI

0.77-1.00, $p<0.001$) ตามลำดับ และ Serum PSA ช่วง 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนักพบ Sensitivity ร้อยละ 88.9, Specificity ร้อยละ 66.7, Positive predictive value ร้อยละ 88.9, Negative predictive value ร้อยละ 66.7 และค่า AUROC เท่ากับ 0.93 (95% CI 0.84-1.00, $p<0.001$) ตามลำดับ ซึ่งการวิเคราะห์ทางสถิติ 95% confidence interval พบมีค่า 1 อยู่ในช่วงดังกล่าว จึงมีโอกาสดังกล่าวที่ค่าจริงจะเท่ากับ 1 ซึ่งจะทำให้ข้อมูลไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยความแปรปรวนของประชากรอาจจะมีผลทำให้ช่วง 95% CI ไม่กว้าง ในการศึกษานี้ควรเก็บข้อมูลประชากรเพิ่มและค่า Serum PSA 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก มีคุณค่าในการทำนายโรคมะเร็งต่อมลูกหมากมากที่สุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) เนื่องจากสามารถทำนายโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้เพิ่มขึ้นจากความสามารถทำนายที่เป็นทุนเดิม (ตารางที่ 2)

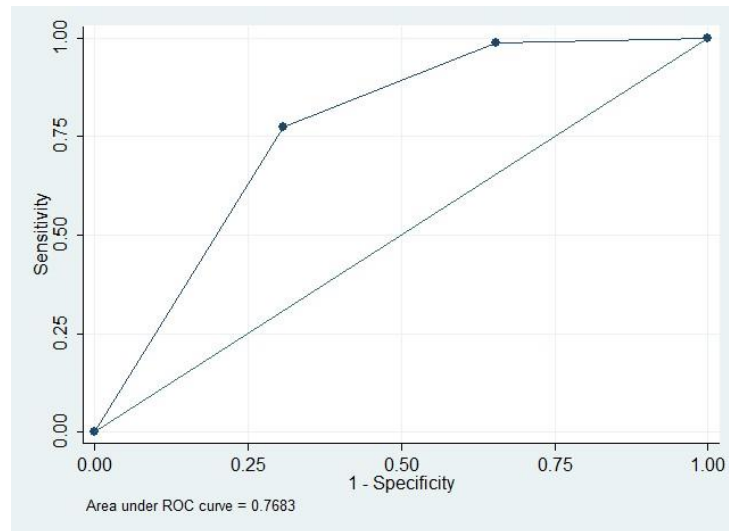
ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ Predictor ของ Serum PSA ในการคำนวณ Sensitivity, Specificity, Positive predictive value และ Negative predictive value ในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

Predictor	Sensitivity	Specificity	Positive predictive	Negative predictive
Serum PSA	77.5	69.2	88.6	50.0
Serum PSA 4-10 ng/ml	98.8	34.6	88.6	50.0
digital rectal examination	24.0	72.7	66.7	29.6
Serum PSA 4-10 ng/ml + digital rectal examination	89.5	75.0	89.5	75.0
อายุ + digital rectal examination	52.6	50.0	71.4	30.8
Serum PSA 4-10 ng/ml + อายุ + digital rectal examination	88.9	66.7	88.9	66.7

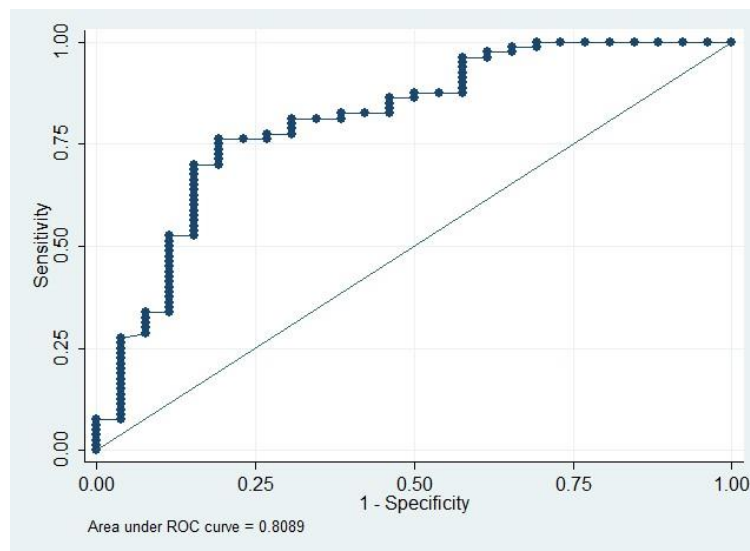
ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ Predictor ของ Serum PSA ในการคำนวณ Sensitivity, Specificity, Positive predictive value และ Negative predictive value ในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก (ต่อ)

Predictor	Area under ROC	95% CI	p-value
Serum PSA	0.81	0.71-0.91	0.011
Serum PSA 4-10 ng/ml	0.77	0.74-1.00	<0.001
digital rectal examination	0.52	0.35-0.68	0.835
Serum PSA 4-10 ng/ml + digital rectal examination	0.89	0.77-1.00	<0.001
อายุ + digital rectal examination	0.52	0.31-0.72	0.779
Serum PSA 4-10 ng/ml + อายุ + digital rectal examination	0.93	0.84-1.00	<0.001

จากการวิเคราะห์หาพื้นที่ใต้กราฟ (ROC curve) ในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากของ Serum PSA ช่วง 4-10 ng/ml พบค่า Area under ROC เท่ากับ 0.77 (รูปที่ 1) และ Serum PSA ในช่วง <4 ng/ml, 4-10 ng/ml และ >10 ng/ml พบค่า Area under ROC เท่ากับ 0.81 (รูปที่ 2)



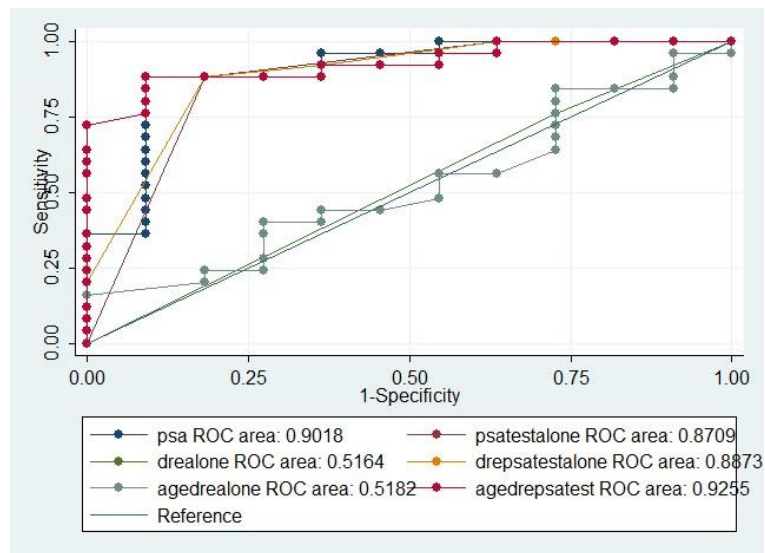
รูปที่ 1 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ (ROC curve) ในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากของ Serum PSA 4-10 ng/ml



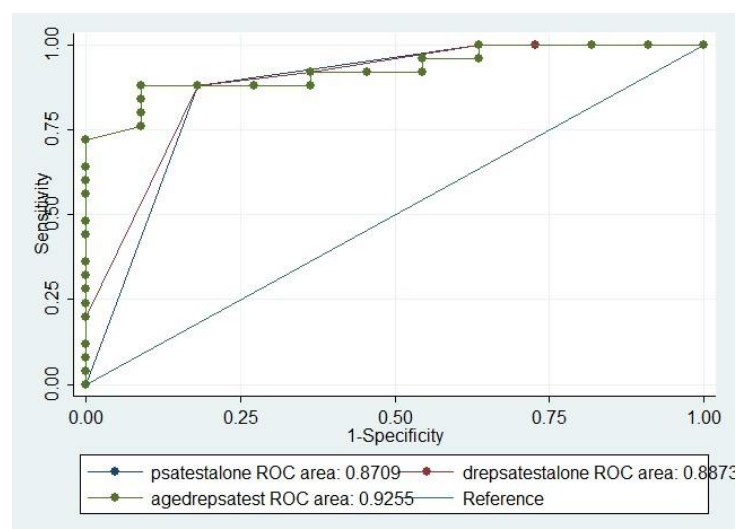
รูปที่ 2 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ (ROC curve) ของ Serum PSA ในช่วง <4 ng/ml 4-10 ng/ml และ >10 ng/ml

จากการวิเคราะห์ Predictor เพื่อหาความแม่นยำในการทำนายมะเร็งต่อมลูกหมาก พบว่ามีชุดตัวแปร 3 ชุด ที่มีความสามารถในการทำนายแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ Serum PSA ช่วง 4-10 ng/ml พิจารณาร่วมกับ Digital Rectal Examination (DRE) (รูปที่ 3) และ Serum PSA ช่วง 4-10 ng/ml พิจารณาร่วมกับอายุและ Digital Rectal Examination (DRE)

มีค่า Area under ROC เพิ่มขึ้นจากเดิมและมีความเหมาะสมต่อการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากมากที่สุด มีคุณค่าในการทำนายโรคได้เพิ่มขึ้นเป็น 0.93 และมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 4) และถ้าใช้ค่า cut-off ที่สูงขึ้นความสามารถในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากจะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ค่า Serum PSA เพียงอย่างเดียว



รูปที่ 3 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ (ROC curve) ในการทำนายโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากโดยใช้ Serum PSA 4-10 ng/ml



รูปที่ 4 แสดงพื้นที่ใต้กราฟ (ROC curve) ในการทำนายโรคมะเร็งเรื้อรังต่อมลูกหมากโดยใช้ Serum PSA 4-10 ng/ml ร่วมกับชุดตัวแปร อายุ การตรวจทางทวารหนัก

อภิปราย

มะเร็งต่อมลูกหมากเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 2 ทั่วโลกในเพศชาย เป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งอันดับ 5 ในเพศชายทั่วโลก 1 และอันดับ 5 ในประเทศไทย ซึ่งมีแนวทางการตรวจคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมากโดยการตรวจเลือด เพื่อหาระดับ Serum PSA การตรวจทางทวารหนัก การส่งตรวจ Serum PSA เป็นผลตรวจทางห้องปฏิบัติที่ทำเป็นประจำในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก

Serum PSA ในช่วง 4-10 ng/ml เรียกว่า Diagnostic gray zone⁷ เป็นช่วงที่วินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากแยกได้ยากกับ โรคอื่น⁶ โดย PSA 4-10 ng/ml มีโอกาสเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากร้อยละ 41.10 ค่า PSA 4-10 ng/ml ค่าความไวและค่าความจำเพาะ ร้อยละ 60 และ 73 ตามลำดับ¹¹ ดังนั้นการทำนายการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ป่วยที่มีค่า PSA 4-10 ng/ml จะทำให้แพทย์ตระหนักถึงโอกาสของการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากแม้ว่าค่า Serum PSA ในช่วง 4-10 ng/ml แต่มีโอกาสดังกล่าวโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเช่นกัน การวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้ในระยะเริ่มต้นสามารถวางแผนการรักษาหรือตรวจติดตามต่อไปในอนาคต การศึกษานี้พบว่าการทำนายโรคมะเร็งต่อมลูกหมากด้วย Serum PSA 4-10 ng/ml ที่อยู่ในช่วงก้ำกึ่งในการวินิจฉัยแยกโรคกับโรคอื่น ช่วยทำนายโรคได้ 0.77 เป็นทุนเดิมอยู่แล้ว สำหรับการทำนายการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก สามารถอธิบายความสัมพันธ์ของ Serum PSA ที่สูงขึ้นกับโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้เนื่องจาก Serum PSA สร้างจากต่อมลูกหมาก จะมีค่าเพิ่มขึ้นในกรณีที่น่าสงสัยว่าเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก^{5,6} แต่ Serum PSA มีความจำเพาะค่อนข้างต่ำไม่ควรนำมาใช้ทำนายโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเพียงอย่างเดียว ต้องอาศัยปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วย ได้แก่ อายุ โดยโอกาสการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากจะเพิ่มขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น² และมีผลการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนักพบว่ามีความผิดปกติ มีเพียง 3 ชุดตัวแปรที่มีความสามารถในการทำนายที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปภาพที่ 4) ซึ่งผู้วิจัยพิจารณาชุดตัวแปร Serum PSA 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและการตรวจทางทวารหนักมาใช้ในการทำนายโรค พบว่ามีความเหมาะสมต่อการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากมากที่สุด คุณค่าในการทำนายโรคได้เพิ่มขึ้นเป็น 0.93 โดยความสามารถที่อายุและการตรวจทางทวารหนักทำนายโรคได้เพิ่มขึ้น 0.16 หรือร้อยละ 16 มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของวนิดา ในปี 2564 พบว่าเมื่อใช้การตรวจ

ทางทวารหนักคู่กับค่า PSA มี sensitivity สูง และถ้าใช้ค่า cut-off ที่สูงขึ้นความสามารถทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากจะเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับการใช้ค่า Serum PSA เพียงอย่างเดียว³³

ข้อจำกัดในการศึกษาครั้งนี้ ได้แก่ ประชากรและกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีข้อมูลการตรวจร่างกายที่บันทึกในเวชระเบียนไม่ครบถ้วน ร่วมกับข้อมูลผลการส่งตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาที่เก็บไว้ในฐานข้อมูลหมดอายุ ไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลได้ อีกทั้งการตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนักจะต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญในการตรวจ ค่าบ่งชี้อื่นๆ เช่น ยาประจำตัวผู้ป่วย หรือโรคประจำตัว อาจส่งผลต่อการทำนายการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในการศึกษาได้เช่นกัน

สรุป

จากการศึกษาความแม่นยำในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก Serum PSA เพียงอย่างเดียวไม่เหมาะสมในการวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก หากพิจารณา Serum PSA ในช่วง 4-10 ng/ml ร่วมกับอายุและผลการตรวจทางทวารหนัก พบมีความแม่นยำในการทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมากเพิ่มขึ้น

ข้อเสนอแนะ

1. ในการศึกษาแบบ Retrospective study ควรเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มขึ้น เพื่อข้อมูลที่ครบถ้วนมากยิ่งขึ้น
2. ศึกษาตัวทำนายอื่นเพิ่มเติมร่วมด้วย เช่น ประวัติโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในครอบครัว เชื้อชาติ เป็นต้น เพื่อเพิ่มคุณค่าในการทำนายโรคมะเร็งต่อมลูกหมากได้เพิ่มมากขึ้น
3. การตรวจมะเร็งได้ตั้งแต่ระยะแรก มะเร็งอาจมีขนาดไม่ใหญ่มากจนไม่ก่อให้เกิดปัญหาใดๆ กับผู้ป่วย แต่เมื่อผู้ป่วยถูกวินิจฉัยเพื่อให้เข้ารับการรักษาอาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาที่มากเกินไปได้ (Overdiagnosis and overtreatment)

การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. สร้างความตระหนักถึงโอกาสของการเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจ Serum PSA แม้ว่าค่า Serum PSA จะสูงไม่มากแต่ก็มีโอกาสเกิดโรคมะเร็งต่อมลูกหมากเช่นกัน ช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก ได้ในระยะเริ่มต้นและสามารถวางแผนการรักษาหรือตรวจติดตามต่อไปในอนาคต

2. สร้างเกณฑ์การทำนายการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก (prediction score) โดยนำค่า Serum PSA มาทำนายร่วมกับข้อมูลอื่นๆของผู้ป่วยในบริบทของกระบวนการในการวินิจฉัยของโรคในเวชปฏิบัติ เช่น อายุ การตรวจต่อมลูกหมากทางทวารหนัก เป็นต้น

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้จัดทำขอขอบคุณแพทย์หญิงสุพาส สุวรรณคำ ภาควิชาศัลยศาสตร์ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิจัย ที่ให้ความรู้และคำแนะนำด้านคลินิก ผศ.(พิเศษ)ดร.นพ.วัชรพล ภูวนล

ผู้อำนวยการศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ นพ.ฐิติพงศ์ ภูประเสริฐ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ผศ.ดร.จิราวรรณ ดีเหลือ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้ความรู้และคำแนะนำด้านการทำวิจัยและสถิติ และขอขอบคุณนักวิชาการศึกษา ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลอุดรดิตถ์ ที่ช่วยประสานงานตลอดการทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019 Apr;10(2):63–89.
2. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. Rev Urol. 2002;4(Suppl 5):S3–10.
3. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, Round AP. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study. Br J Gen Pract. 2006 Oct 1;56(531):756–62.
4. ไชยวงศ์ นวลยง. มะเร็งต่อมลูกหมาก [Internet]. คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล; 2553 [cited 2022 Jul 18]. Available from: https://www.si.mahidol.ac.th/sidoctor/epl/admin/article_files/571_1.pdf
5. Liu J, Wang ZQ, Li M, Zhou MY, Yu YF, Zhan WW. Establishment of two new predictive models for prostate cancer to determine whether to require prostate biopsy when the PSA level is in the diagnostic gray zone (4–10 ng ml⁻¹). Asian J Androl. 2019 Jun 4;22(2):213–6.
6. Mello-Grand M, Bruno A, Sacchetto L, Cristoni S, Gregnanin I, Dematteis A, et al. Two Novel Ceramide-Like Molecules and miR-5100 Levels as Biomarkers Improve Prediction of Prostate Cancer in Gray-Zone PSA. Front Oncol. 2021 Nov 19;11:769158.
7. Tritipwanit S, Chotikawanich E, Nualyong C, Lee-wansangtong S, Taweemonkongsap T, Phinthusophon K. Diagnostic Accuracy of BMI and PSA Density in Screening Prostate Cancer Patients in the PSA Diagnostic Gray Zone (4-10 ng/mL). Insight Urol. 2015 Dec 1;36(2):1–10.

8. Lee J, Yang SW, Jin L, Lee CL, Lee JY, Shin JH, et al. Is PSA density of the peripheral zone as a useful predictor for prostate cancer in patients with gray zone PSA levels? BMC Cancer. 2021 Dec;21(1):472.
9. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ. ตำราศัลยศาสตร์. พิมพ์ครั้งที่ 12. กรุงเทพฯ: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2558.
10. Udomphot C, Lojanapiwat B, Jun-U J. PSA Level and Result of Prostate Biopsy in 10 Years in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. Insight Urol. 2012 Jun 1;33(1):9–15.
11. Michael J. Duffyb Andrew W. Roddama, Freddie C. Hamdy. Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the Detection of Prostate Cancer in Men with a PSA Level of 2–10 ng/mL: Systematic Review and Meta-Analysis. 2005 [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15982797/>
12. พัชรภรณ์ ทองวัชร, อนงนาฏ เรืองคำ. มะเร็งต่อมลูกหมาก. 2556 [cited 2565 Jul 14]; Available from: http://hocc.medicine.psu.ac.th/files/knowledge/5_56.pdf.
13. Descotes Jean-Luc. Diagnosis of prostate cancer. Asian J Urol. 2019 Apr;6(2):129–36.
14. Sadi MV. PSA screening for prostate cancer. Rev Assoc Medica Bras 1992. 2017 Aug;63(8):722–5.
15. ศูนย์มะเร็งตรงเป้า. มะเร็งต่อมลูกหมาก และการคัดกรอง : ข้อบ่งชี้ ค่าPSA และการแปลผล [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://www.chularat-cancercenter.com/th/คัด-มะเร็งต่อมลูกหมาก/>

เอกสารอ้างอิง (ต่อ)

16. พีรพัฒน์ ชีวะอิสระกุล. ความสัมพันธ์ของระดับโปรสแตสเปซิจิกแอนติเจนและมะเร็งต่อมลูกหมาก : การศึกษาแบบย้อนหลัง วิเคราะห์จากเหตุไปหาผล. วารสารแพทย์เขต 4-5. 2022 Jun 30;41(2):111–21.
17. Zheng Z, Zhou Z, Yan W, Zhou Y, Chen C, Li H, et al. Tumor characteristics, treatments, and survival outcomes in prostate cancer patients with a PSA level < 4 ng/ml: a population-based study. *BMC Cancer*. 2020 Apr 22;20:340.
18. Sawangsupakul W. Early Detection of Prostate Cancer Using Serum PSA Level and/or Digital Rectal Examination in Chaoprayayomrat Hospital, Suphanburi. Region 4-5 Medical Journal. 2009;28(1):29–34.
19. Kittinukulkit A, Kanjanapayak B, Chaypan N, Lamthong S, Reungpoka P, Pangkul A. Prostate-specific antigen (PSA) cutoff for improves clinical judgment before the decision to repeat prostate biopsy. *Insight Urol*. 2008 Jun 1;29(1):13–9.
20. ไพจิตรวิเชียร ส. ความสามารถในการวินิจฉัยมะเร็งต่อมลูกหมาก ของระดับค่า Prostate-Specific Antigen ในโรงพยาบาลนครพิงค์. ลำปางเวชสาร 2015 Dec 30;36(2):54–63.
21. Liu ZY, Sun YH, Xu CL, Gao X, Zhang LM, Ren SC. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Androl*. 2009 Jan;11(1):100–3.
22. Li Y, Han D, Wu P, Ren J, Ma S, Zhang J, et al. Comparison of 68Ga-PSMA-617 PET/CT with mpMRI for the detection of PCa in patients with a PSA level of 4-20 ng/ml before the initial biopsy. *Scientific Reports*. 2020 Jul 3;10(1):10963.
23. Yin H, Shao J, Song H, Ding W, Xu B, Cao H, et al. MRI Screening and MRI/US Fusion-Guided Transperineal Biopsy in Detecting Prostate Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2021 May 20;20:15330338211019418.
24. 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 < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239–46.
25. Chen M, Ma T, Li J, Zhang HJ, Li Q, Wang JJ, et al. Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with Prostate-Specific Antigen (PSA) in the Gray Area: Construction of 2 Predictive Models. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2021 Feb 8;27:e929913.
26. Hoffman RM, Gilliland FD, Adams-Cameron M, Hunt WC, Key CR. Prostate-specific antigen testing accuracy in community practice. *BMC Fam Pract*. 2002 Dec;3(1):19.
27. Mubenga LE, Hermans MP, Chimanuka D, Muhindo L, Bwenge E, Tombal B. Prostate volume and its relationship with anthropometric variables among different ethnic groups of South-Kivu, DR Congo. *Afr J Urol*. 2020 Dec;26(1):32.
28. Saema A, Kochakarn W, Lertsithichai P. PSA Density and Prostate Cancer Detection. 2012;95(5):6.
29. Sangprachathanarak P, Leewansangtong S, Ratanarapee S, Tantiwong A, Nualyong C, Taweemankongsap T, et al. Risk of Prostate Cancer Detection in Thai Men with Abnormal PSA Testing. *Insight Urol*. 2006 Jun 1;27(1):26–9.
30. Yeniyol CO, Bozkaya G, Cavuşoğlu A, Arslan M, Karaca B, Ayder AR. The relation of prostate biopsy results and ratio of free to total PSA in patients with a total PSA between 4-20 ng/mL. *Int Urol Nephrol*. 2001;33(3):503–6.
31. Zhou Y, Li Y, Li X, Jiang M. Urinary Biomarker Panel to Improve Accuracy in Predicting Prostate Biopsy Result in Chinese Men with PSA 4–10 ng/mL. *BioMed Res Int*. 2017;2017:2512536.
32. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of Prostate-Specific Antigen (PSA) Isoforms for the Detection of Prostate Cancer in Men with a PSA Level of 2–10 ng/ml: Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Urol*. 2005 Sep 1;48(3):386–99. (19–32)
33. วณิดา ผาตาล. ค่าความไวและค่าความจำเพาะของ Serum Prostate specific antigen เมื่อเทียบกับการตรวจทางศัลยพยาธิวิทยาในมะเร็งต่อมลูกหมากในโรงพยาบาลอุดรธานี. 2564.