



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الصيدلة

قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة

دور Human Kallikrein 2 في الكشف عن سرطان البروستات ومقارنته مع واصمات
تشخيصية أخرى

**The role of Human Kallikrein 2 in Prostate Cancer Detection
and comparing it with other diagnostic biomarker**

"أطروحة قدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في اختصاص التشخيص المخبري"

إعداد: دالا - ماريا بشور

مشاركة

إشراف

الأستاذ الدكتور إميل شاهين

الأستاذة الدكتورة سحر الفاهوم

2015 م \ 1436 هـ

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم / ٢٩٢٤ / المتخذ

بالجلسة رقم / ٢٠ / تاريخ ٢٠١٥/٦/١٥

اطلع مجلس البحث العلمي والدراسات العليا على قرار مجلس كلية الصيدلة رقم / ٣٣١ / تاريخ

٢٠١٥/٥/٢٨

وبعد الرجوع إلى اللائحة التنفيذية لقانون تنظيم الجامعات الصادرة بالمرسوم / ٢٥٠ / لعام ٢٠٠٦ .

قرار مجلس جامعة دمشق رقم / ٥٠٢١ / ص تاريخ ٢٠١١/٥/٨ بشأن الموافقة على تسجيل رسالة

الطالبة

قرار مجلس جامعة دمشق رقم / ٦٩٣٠ / ص تاريخ ٢٠١٢/٧/٤ بشأن الموافقة على نقل الإشراف

تستفيد الطالبة من المرسوم رقم / ٣٥٨ / تاريخ ٢٠١٣ / ١٠ / ٧ وتمنح سنة إضافية اعتباراً من

٢٠١٤/٥/٨ لغاية ٢٠١٥/٥/٨

تستفيد الطالبة من المرسوم رقم / ٣٣٥ / تاريخ ٢٠١٤/١٠/٢٩ وتمنح سنة إضافية اعتباراً من

٢٠١٥/٥/٨ لغاية ٢٠١٦/٥/٨

وبنتيجة المذاكرة قرر مجلس البحث العلمي والدراسات العليا :

الموافقة على تأليف لجنة الحكم على رسالة الماجستير في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة التي

أعدتها الطالبة دالا ماريا بشور بعنوان : ((دور Human Kallikrein 2 في الكشف عن

سرطان البروستات ومقارنته مع واصمات تشخيصية أخرى)) بكلية الصيدلة من السادة الأساتذة :

د. سحر الفاهوم الأستاذ في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة كلية الصيدلة

جامعة دمشق الاختصاص: الكيمياء الحيوية العامة عضواً حشرفاً

د. ابراهيم برغوث الأستاذ في قسم الجراحة كلية الطب البشري

جامعة دمشق الاختصاص: أمراض بولية عضواً

د. هجانة الصالح الأستاذ المساعد في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة كلية الصيدلة

جامعة دمشق الاختصاص: المناعيات عضواً

وذلك وفق ما هو وارد في قرار مجلس الكلية آنف الذكر،،

ملاحظة:يرجى إرسال نسخة عن الإعلان الخاص بتحديد موعد المناقشة فور صدوره إلى مكتب

نائب رئيس الجامعة لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا.

مدة البحث:

تاريخ البدء: 2011/7/1

تاريخ الإنتهاء: 2014/10/30

تم العمل في:

1- مشفى المواساة الجامعي

2 - مشفى البيروني الجامعي

3 - مشفى الكلية – مجمع ابن النفيس.

تاريخ مناقشة الرسالة: 2015/8/28 الساعة العاشرة صباحاً على مدرج تشرين في كلية الصيدلة – جامعة دمشق.

أمام أعضاء لجنة الحكم:

برئاسة الأستاذة الدكتورة سحر الفاهوم.

الفاحص الأول الأستاذة الدكتورة جمانة الصالح.

الفاحص الثاني الأستاذ الدكتور ابراهيم برغوث.

الإهداء Dedication

القلب الحنون المعطاء.....شمعتنا التي تحترق لتتير دربنا ... أمي.

من علمنا الصعود والنجاح وعيناه تراقبنامن نفتخر بحمل اسمه... أبي.

بوجودكم أكتسب قوة ومحبة لاحدود لها ..أخوتي سالا ووهابي، لورا وابراهيم، ميشيل.

من يختصر عالمي... أرى سعادتي في عينيه... زوجي.

ملاكي الصغير... ابنتي نتالي.

بعد كل التضحيات الكثيرة والغالية ... عسى أن تشفع أنهار الدموع والدماء ليحل سلام ربنا على أرضنا

المقدسة أرض الشهداء والقديسين بلدي العزيز سوريا.

.....والمجد لله على كل شيء.

الشكر : Acknowledgment

كل الشكر إلى الأستاذة دكتورة سحر الفاهوم من كانت مضيئة بعلمها متميزة بحضورها... نهلنا من علمها طويلا لكي نصل إلى هذه اللحظة... زرعت في قلوبنا محبة السعي المتواصل للأفضل... لها مني كل الشكر لتفضلها بالإشراف على هذا البحث.

كل الشكر إلى الأستاذ الدكتور القدير إميل شاهين من كان خير أستاذ خلال السنين الطوال من رافقتي في بداية مسيرتي وكان لي الأب والمعلم رغم تباعد المسافات.. له مني كل الاحترام والمودة وكل الشكر لتفضله بالمشاركة في الإشراف على هذا البحث.

كل الشكر إلى الأستاذة دكتورة جمانة الصالح المتميزة بابتسامتها العذبة ولطافتها الفائقة.. من كانت لنا خير معلم خلال هذه السنوات الطوال .. من أعطتنا من معرفتها الكثير بكل تواضع ومحبة.. كل الشكر لتفضلها بقبول المشاركة في لجنة الحكم على البحث.

كل الشكر إلى الأستاذ الدكتور ابراهيم المعروف بتميزه ومهنيته العالية... من أضاء بملاحظاته القيمة وأغنى البحث... لي كل الفخر وكل الشكر لتفضله بقبول المشاركة في لجنة الحكم على البحث.

كل الشكر إلى الأستاذة دكتورة فايذة القبيلي...منها نستمد القوة والعزيمة... من تخفي خلف جديتها الكثير من اللطف والغيرة على مصلحة طلابها... العزيمة على قلوبنا جميعاً...

كما أتقدم بالشكر إلى إدارة كلية الصيدلة ممثلة بالعميد الأستاذ الدكتور عبد الحكيم نتوف ونائبه للشؤون الإدارية والعلمية الأستاذة دكتورة جمانة الصالح والأستاذ الدكتور مصطفى عموري.

أتقدم بالشكر إلى قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة متمثلاً برئيس لبقسام الأستاذ الدكتور محمد مروان البحري وجميع الأساتذة الدكاترة في القسم والكلية.

أتقدم بالشكر إلى إدارة مشفى البيروني وجميع الأطباء والمقيمين وخاصة رئيس قسم المخبر الأستاذ الدكتور محمد جبرودي وأطباء قسم البولية وقسم التشريح المرضي.

أتقدم بالشكر إلى إدارة مشفى المواساة وجميع الأطباء والمقيمين وخاصة رئيسة قسم المخبر الدكتورة نائلة الجناوي وأطباء قسم البولية.

أقدم بالشكر إلى إدارة مشفى الكلية مجمع ابن النفيس وجميع الأطباء والمقيمين وخاصة رئيس قسم اليوروديناميك الدكتور حبيب بشور ورئيس المقيمين الدكتور علي أحمد وأطباء قسم البولية.

وأخيراً كل الشكر إلى أخواتي العزيزات من تميزوا بالوفاء والعطاء، من معهم سعدت ، وبرفقتهم في دروب الدراسة الطويلة سرت رشا عرموطي ورايا اليوسف.

السيرة الذاتية (CV) Curriculum Vitae

المعلومات الشخصية:

الاسم: دالا – ماريا رشيد بشور

مواليد: طرطوس – سوريا 15-4-1985

هاتف: 0933833535 -4455570

البريد الإلكتروني: dalaba33@yahoo.com

الشهادات:

الشهادة الثانوية العلمية من الجمهورية العربية السورية، 2003.

بكالوريوس في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية، كلية الصيدلة في جامعة دمشق، 2008.

تصريح

الاسم الكامل: دالا – ماريا رشيد بشور

مكان و تاريخ الولادة: سوريا - طرطوس 15-4-1985

عنوان البحث باللغة العربية: دور **Human Kallikrein 2** في الكشف عن سرطان البروستات ومقارنته مع واصمات تشخيصية أخرى.

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه بالكامل من عمل علم آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي داخل أو خارج القطر.

لم يتم قبض أي مبلغ مادي أو مكافأة عينية سواء بشكل مباشر أو غير مباشر مقابل القيام بعمل يمس جوهر هذه الأطروحة أو نتائجها.

أتعهد بأنني لم أقل الا الحقيقة و لم أخف شيئاً تحت طائلة المعاقبة و المحاسبة القانونية و عليه أوقع

دالا – ماريا رشيد بشور

التاريخ 2015/8/28

توقيع الباحث

Table of Contents

6	المقدمة
8	أولاً - الدراسة النظرية
9	1 - غدة البروستاتة:
11	1-1- دور غدة البروستاتة:
12	1-2- أهم الأمراض التي تصيب غدة البروستاتة
12	1-2-1- التهاب البروستاتة الجرثومي الحاد
12	1-2-2- التهاب البروستاتة الجرثومي المزمن:
12	1-2-3- التهاب البروستاتة اللاجرثومي أو متلازمة الألم الحوضي المزمن:
13	2- فرط تنسج البروستاتة الحميد Benign Prostatic Hyperplasia BPH
13	2-2- الأسباب وعوامل الخطورة:
14	2-3- التطور والأعراض:
16	2-4- تشخيص فرط تنسج البروستاتة الحميد والتشخيص التفريقي:
16	2-4-1- الفحص السريري:
16	2-4-2- العلامات المخبرية:
16	2-4-3- التصوير الشعاعي:
17	2-4-4- الخزعة:
17	2-5- موجز عن العلاج:
17	2-5-1- حاصرات ألفا alpha-blocker
18	2-5-2- مثبطات ألفا ريدكتاز alpha reductase inhibitor
18	2-5-3- الجراحة الليزرية laser surgery
18	2-5-4- الاستئصال الجراحي المعياري للبروستاتة TransUrethral resection of the prostate (TURP)
19	3- التسرطن:
19	3-1- نشوء الخلية السرطانية:

- 20..... 3 - 2- النقاائل:
- 20..... 3- 2- الأورام الحميدة:
- 21..... 4- سرطان البروستاتة
- 21..... 4- 1- الوبائيات Epidemiology:
- 22..... 4- 2- الإراضية وعوامل الخطورة (Aetiology and Risk Factors):
- 23..... 4- 2- 1- العمر:
- 23..... 4- 2- 2- القصة العائلية والوراثة:
- 24..... 4- 2- 3- العرق:
- 24..... 4- 2- 4- عوامل أخرى:
- 24..... 4- 3- نشوء وتطور السرطان:
- 25..... 4- 3- 1- الأندروجينات Androgens:
- 27..... 4- 3- 2- مستقبلات الأندروجين Androgen receptor:
- Prostate Cancer AR 3- 3- 4- سرطان البروستاتة غير المعتمد على الأندروجين
- 28..... 4- 3- 4- in-dependent (أو سرطان البروستاتة المقاوم للإخصاء)
- 28..... 4- 3- 4- آليات تطوير سرطان البروستاتة المقاوم للإخصاء CRPC:
- 30..... 4- 4- الدرجات grades
- 31..... 4- 4- 1- مقياس غليسون "Gleason scale":
- 31..... 4- 5- المراحل The stages:
- ABCD Staging System or the Jewett system 1- 5- 4- المراحل حسب
- 32.....
- 32..... 4- 5- 2- المراحل حسب تقسيم TNM system
- 35..... 4- 6- الأعراض السريرية:
- 36..... 4- 7- المعالجة:
- 37..... 5- تشخيص سرطان البروستاتة
- 37..... 5- 1- اختبارات التحري المبكر Early detection tests:
- 38..... 5- 2- الاختبارات غير المصلية:

- 38.....1-2-5- فحص المس الشرجي:
- Transrectal ultrasonography 2-2-5- تخطيط الصدى عن طريق المستقيم (TRUS) 39.....
- 39..... 3-2-5- تقنيات التصوير Imaging techniques
- 40..... 4-2-5- الخزعة Biopsy
- 41..... 3-5- الاختبارات المصلية:
- 41..... 1-3-5- معايرة TOTAL PSA :
- 42..... 1-1-3-5- سلبيات اختبار الـPSA:
- 43..... 2-3-5- مشتقات اختبار الـPSA:
- 44..... 1- 2-3- 5- كثافة الـPSA (PSA density):
- 44..... 2-2-3- 5- سرعة الـPSA (PSA velocity):
- 45..... 3-2-3-5- وقت مضاعفة الـPSA (PSA doubling time):
- 45..... 4-2-3-5- الـPSA الحر Free PSA:
- 45..... 4-2-3-5- مشتقات الـPSA الحر:
- 46..... 5-2-3-5- الـPSA المعقد complexed PSA (cPSA):
- 46..... 4 - 5- التشخيص التفريقي
- 48..... 6- عائلة الكاليكيرين Kallikerin family:
- 50..... 6- 1- كاليكيرين 2 [hK2 (human Kallikrein 2)]
- 51..... 6- 2- 2- دور hK2 في السرطن:
- 52..... 6- 2- 3- الحسنات التشخيصية للـhK2 Diagnostic advances of HK2:
- 54..... ثانياً - الدراسة العملية
- 55..... 1- هدف الدراسة Aim of study
- 56..... 2 - المواد والطرق Materials and Methods
- 56..... أولاً: الدراسة الاستيعادية The Retrospective Study
- 56..... 1.2- مجموعات الدراسة Study groups
- 56..... 2.2- النتائج Results:

The prospective cross-sectional study	57
1.2 - مجموعات الدراسة Study groups	57
2-2. الاعتيان Sampling	60
3-2. الطرق المستخدمة Used Methods	60
4-2. التحليل الإحصائي Statistical analysis	61
3- النتائج Results	61
1-3. تعيين قيم PSA المصلية لدى أفراد الدراسة	61
3-1-1. تعيين قيم الـ PSA المصلية لدى مجموعة الأسوياء	62
3-1-2. تعيين قيم الـ PSA المصلية لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد	62
3-1-3. تعيين قيم الـ PSA المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة	62
3-1-4. حساسية و نوعية مستويات PSA المصلية في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة	63
3-2. تعيين قيم Free-PSA المصلية لدى أفراد الدراسة	64
3-2-1. تعيين قيم الـ Free-PSA المصلية لدى مجموعة الأسوياء	65
3-2-2. تعيين قيم الـ Free-PSA المصلية لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد	65
3-2-3. تعيين قيم الـ Free-PSA المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة	65
3-2-4. حساسية و نوعية مستويات Free-PSA المصلية في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة	66
3-3. تعيين قيم %f-PSA لدى أفراد الدراسة	67
3-3-1. تعيين قيم الـ %f-PSA لدى مجموعة الأسوياء	67
3-3-2. تعيين قيم الـ %f-PSA لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد	67
3-3-3. تعيين قيم الـ %f-PSA لدى مرضى سرطان البروستاتة	67
3-3-4. حساسية و نوعية قيم %f-PSA في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة	68
4-3. تعيين قيم hK2 المصلية لدى أفراد الدراسة	69
4-3-1. تعيين قيم الـ HK2 المصلية لدى مجموعة الأسوياء	70

70..	2-4-3. تعيين قيم الـ HK2 المصلية لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد
70.....	3-4-3- تعيين قيم الـ HK2 المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة.....
71.....	4-4-3. حساسية و نوعية مستويات HK2 المصلية في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة.....
72.....	5-3. تعيين قيم HK2% لدى أفراد الدراسة.....
72.....	3-5-1. تعيين قيم الـ HK2% لدى مجموعة الأسوياء.....
72.....	3-5-2. تعيين قيم الـ HK2% لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد.....
72.....	3-5-3. تعيين قيم الـ HK2% لدى مرضى سرطان البروستاتة.....
74.....	3-5-4. حساسية و نوعية مستويات HK2% في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة.....
75.....	4- المناقشة.....
75.....	4 – 1 - الدراسة الاستعادية:.....
76.....	4 – 2 - الدراسة الاستباقية المقطعية المتصالبة:.....
83.....	5- الاستنتاج Conclusion.....
83.....	6- التوصيات والمقترحات Recommendations and Suggestions.....
84.....	7- 1- الملخص.....
86.....	7-2- Summery.....
88.....	8- قائمة الجداول List of tables.....
89.....	9- قائمة الأشكال List of figures.....
91.....	10- قائمة الاختصارات List of abbreviations.....
92.....	11 المراجع – References.....
92.....	Bibliography.....

المقدمة:

إن معدل انتشار سرطان البروستاتة مرتفع في الدول الغربية حيث يحتل المرتبة الأولى بين السرطانات الأكثر انتشاراً. أما في الدول العالم الثالث، فيحتل المرتبة السادسة. ولكن تشير بعض الدراسات إلى أنه يحتل مرتبة متقدمة في دول الشرق الأوسط وخاصة دول شرق حوض المتوسط، حيث يكون ترتيبه غالباً في المرتبة الثانية أو الثالثة عند الرجال بعد كل من سرطان الرئة والمثانة. (1), (2), (3). لا يترافق بدء السرطان مع ظهور أعراض نوعية، حيث أن الأعراض مثل صعوبة التبول والتبول الليلي قد تكون نتيجة التقدم بالعمر أو أمراض بروستاتة أخرى مثل فرط تنسج البروستاتة الحميد (Benign Prostatic Hyperplasia BPH) و التهاب البروستاتة prostatitis. من هنا تتبع أهمية وجود برنامج تحري فعال لكشف السرطانات مبكراً وبالتالي بدء معالجة مبكرة مما يساعد برفع نسب الشفاء والبقيا. (4)

يشمل التحري عن سرطان البروستاتة معايرة قيمة المستضد النوعي للبروستاتة (Prostate Specific Antigen PSA)، مع أو بدون القيام بفحص المس الشرجي (Digital Rectal Examination DRE)، بدءاً من عمر 50 سنة عند الرجال أو أبكر من ذلك في حال وجود عوامل اختطار. وقد أصبح الممارسة المعيارية للتحري المبكر في معظم البلدان. وفي حالة الشك يتم إحالة المريض إلى أخذ خزعة وفحصها بقسم التشريح المرضي لتأكيد الإصابة فيما إذا كان وربما (6), (5). ورغم إيجابيات تطبيق برنامج التحري في الكشف المبكر عن السرطان، إلا أن نوعية PSA المنخفضة المتمثلة بارتفاعه في حالات غير سرطانية من أهمها BPH، يسبب إخضاع عدد من المرضى إلى خزعة بروستات غير ضرورية وما يشمله من جهد وألم للمريض وكلفة مادية. (8), (7)

تم دراسة العديد من الواصمات من أهمها PSA isoforms وخاصة Free-PSA وقد أوصت عدة دراسات بمعايرة قيمة Free-PSA أو حساب Free-PSA/PSA ratio في بعض الحالات لإعطاء قرار بمراقبة المريض أفضل من إحالته مباشرة إلى أخذ خزعة. حيث أدت اضافة معايرة Free-PSA/PSA ratio إلى تحسن ملحوظ في نوعية الاختبار ولكن بحالات محددة فقط. (10), (9)

من هنا تتبع أهمية البحث عن واصمات أخرى تستخدم مع أو بدون PSA و Free-PSA تساهم في زيادة النوعية وخفض عدد الخزعات غير الضرورية.

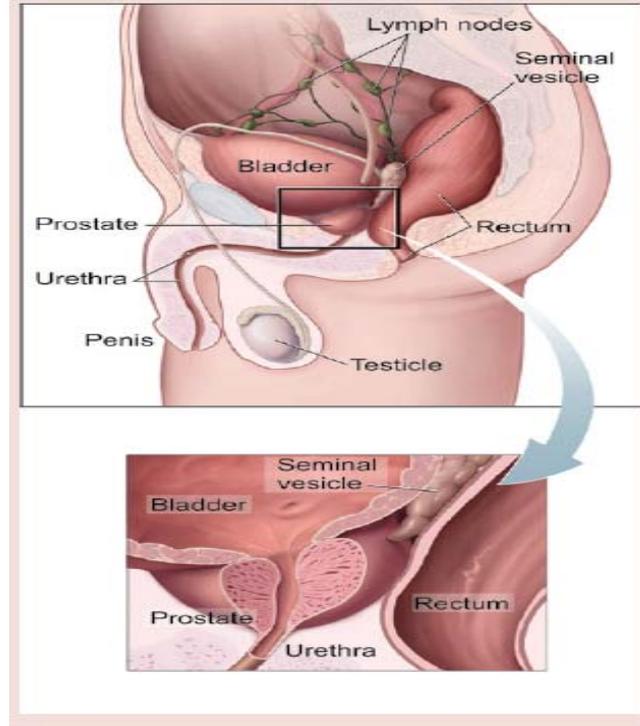
من أهم هذه الواصلات هي human Kallikrein (hK2) الذي يحتل أهمية كبيرة في عائلة الكاليكيرينات بالنسبة لسرطان البروستاتة حيث أن تراكيزه تكون مرتفعة بشكل ملحوظ عند الرجال المصابين بسرطان البروستاتة مقارنة بالرجال غير المصابين به، لذلك من الممكن أن تحسن معايرة تركيز hK2 من تحري سرطان البروستاتة. وخاصة عند استخدام عدة كاليكيرينات أي Panel of Kallikreins يشمل كل من PSA و Free-PSA و hK2 وغيرهم. ((11), (12), (13), (14))

أولاً - الدراسة النظرية

1 - غدة البروستاتة:

تعتبر غدة البروستاتة من الأعضاء الجنسية الثانوية عند الرجال، التي تتضمن البروستاتة والحويصلات المنوية seminal vesicles والغدد البصلية الإحليلية bulbourethral glands. لها شكل كستنائي chestnut-shaped، أبعادها 3*4*5 سم. وزنها بين 20-30 غ عند الرجال في عمر 20-50 سنة.

تتوضع غدة البروستاتة في الحوض تحت المثانة وأمام المستقيم، وتحيط الغدة بقسم من الإحليل. (الشكل 1). إن الدور الرئيسي لغدة البروستاتة هو تشكيل وتخزين بلاسما المنوي seminal plasma التي تشكل نصف إلى ثلثي حجم السائل المنوي المقذوف المقدر بـ 3مل. (15)



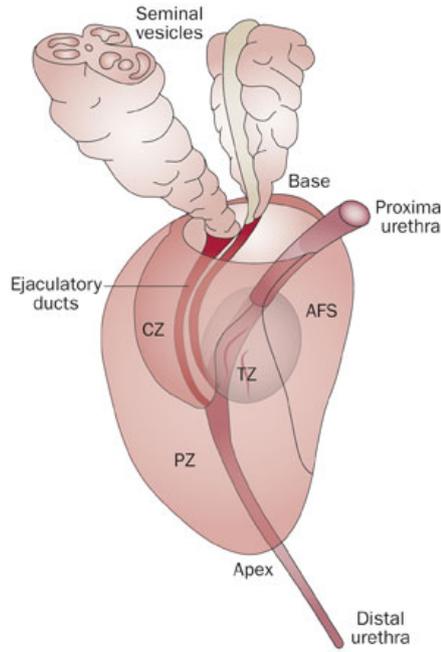
الشكل 1 : توضع غدة البروستاتة في الحوض ((16))

تختلف غدة البروستاتة بين أنواع الثدييات من النواحي التشريحية والكيميائية الحيوية. حيث تتألف عند البشر من 70% من عناصر حشفية glandular elements و30% من خلايا سدوية عضلية ليفية fibromuscular stroma. وهي تنشأ في المرحلة الجنينية

من الحيز البولي التناسلي urogenital sinus عبر التنبيه من الديهيدروكسي تستيسترون (DHT) dihydroxytestosterone.

تقسم غدة البروستاتة تشريحياً إلى: المنطقة المحيطة (PZ) the peripheral zone (PZ) والمنطقة المركزية (CZ) the central zone (CZ) والمنطقة الانتقالية the transition zone (TZ). بالإضافة إلى المنطقة العضلية الليفية الأمامية Anterior fibro-muscular zone (الشكل 2). (17)

تتكون المنطقة المحيطة من 75% العناصر الحشوية وهي المنطقة الأشيع لحدوث السرطانة الغدية adenocarcinomas. بينما تشمل المنطقة الانتقالية أقل من 5% من العناصر الحشوية وهي المنطقة الأشيع لحدوث ضخامة البروستاتة الحميد benign prostatic hyperplasia (BPH). (18)



الشكل 2 : أقسام غدة البروستاتة تشريحياً (19)

تكون غدة البروستاتة صغيرة عند الطفل لا يتجاوز وزنها 3-6 غ، وعند البلوغ، تنمو الغدة لتصبح بوزن 20 غ تقريباً وتبدأ بإنتاج جزء من السائل المنوي. ويبقى وزنها ووظيفتها ثابتة لعدة سنوات بعد ذلك بدون تغييرات، باستثناء بعض المشاكل التي يمكن أن يعاني منها بعض الرجال كالتهابات أو العدوى مسببة التهاب البروستاتة prostatitis. ولكن عند تجاوز عمر 50 عام أو بعد ذلك، تحدث تغييرات حادة على غدة البروستاتة عند معظم

الرجال، وهذه التغييرات قد تسبب الإصابة بفرط تنسج البروستاتة الحميد أو بسرطان البروستاتة وبالتالي تؤثر على نوعية الحياة وفي بعض الأحيان على مدة حياة الرجل أيضاً.
(20)

1-1- دور غدة البروستاتة:

- منع التبول أثناء قذف السائل المنوي: أثناء عملية القذف تقوم كلاً من البروستاتة والمصرة العضلية للمثانة بإغلاق الاحليل مما يمنع النطاف من الدخول إلى المثانة.

- إفراز بلاسما المنى: لم يتم تحديد الدور البيولوجي الدقيق للعديد من المواد الكيميائية الحيوية المفترزة في بلاسما المنى. ولو أنه تم تحديد دور العديد من الأنزيمات المشاركة في التجلط clotting والانحلال lysis في تشكل جلطة بلاسما المنى، ومنها المستضد النوعي بالبروستاتة prostate-specific antigen (PSA) ، وهو سيرين بروتياز يحطم السيمينوجيلين semenogelin أحد البروتينات المساهمة بالتجلط. (21)

ومن المواد الأخرى التي تتواجد في السائل المفرز من البروستاتة: البوتاسيوم والزنك والسبيرمين spermine والحموض الأمينية والبروستاغلاندينات prostaglandins مع العديد من الأنزيمات. تعزز هذه المواد الخصوبة عن طريق تأمين عيوشية viability وتحرك motility النطاف. (22)

- اشتقاق الديهيدروتستستيرون dihydrotestosterone : إن تطور البروستاتة وقيامها بوظيفتها بشكل فعال يتطلب الأندروجينات التي تتضمن: التستستيرون testosterone (المصنع في الخصيتين)، ديهيدرو إيبي أندروستيرون dehydroepiandrosterone (المصنع في الغدة الكظرية)، والديهيدروتستستيرون dihydrotestosterone المشتق من التستستيرون في غدة البروستاتة نفسها. (23)

لا تعتبر غدة البروستاتة عضو ضروري للحياة فمن الممكن إزالتها عن طريق استئصال البروستاتة بالتشعيع (RP) radical prostatectomy من دون عواقب عند معظم المرضى. حيث أنه عند عدد قليل من المرضى قد يترافق الاستئصال بعوارض مثل السلس incontinence والعنانة impotence نتيجة أذية المصرة البولية الوحشية distal urethral sphincter وعنق المثانة bladder neck مما يسبب السلس، ونتيجة أذية الحزم العصبية الوعائية المحيطة بالبروستاتة

periprostatic neurovascular bundles التي تسبب العنانة. (22)

1-2- أهم الأمراض التي تصيب غدة البروستاتة

1-2-1- التهاب البروستاتة الجرثومي الحاد

تكون العدوى غالباً عن طريق انتقال البول الملوث بالجراثيم بالجريان الرجوعي reflux عبر الإحليل إلى القنوات البروستاتية. يترافق مع ألم، حمى، شكاوى تهيجية إفراغية obstructive irritative voiding complaints. مع ظهور الأعراض الانسدادية symptoms بدرجات متفاوتة عندما تبدأ غدة البروستاتة الملتهبة بالانتفاخ وهذا بدوره يؤدي إلى احتباس بولي. يلاحظ عند الفحص السريري كل من الحمى المرتفعة وطرارة غدة البروستاتة عند الجس. (24)

1-2-2- التهاب البروستاتة الجرثومي المزمن:

قد يتطور التهاب البروستاتة الجرثومي الحاد إلى التهاب البروستاتة الجرثومي المزمن، ولكن على الرغم من ذلك تظهر حالات العديد من الرجال إصابة بالتهاب البروستاتة الجرثومي المزمن دون إصابتهم بالالتهاب الحاد.

تختلف الأعراض بين المرضين الحاد والمزمن، حيث يمكن أن يكون بعض المرضى عديمي الأعراض، بينما يعاني معظم المرضى من الأعراض الانسدادية بدرجات متفاوتة مع ألم عجاني. يشكو معظم المرضى من سوابق لعدوى المسلك البولي urinary tract infections. ولا يظهر بالفحص السريري أي ملاحظات هامة حيث قد تبدو غدة البروستاتة طبيعية. (24)

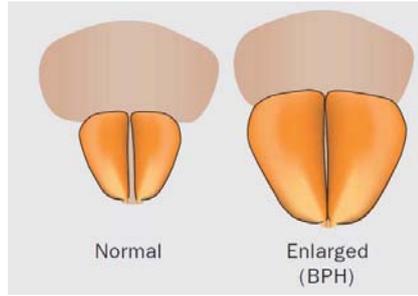
1-2-3- التهاب البروستاتة اللاجرثومي أو متلازمة الألم الحوضي المزمن:

Chronic pelvic pain syndrome وهو السبب الأكثر شيوعاً للإصابة بالتهاب البروستاتة. تتشابه الأعراض مع التهاب البروستاتة الجرثومي المزمن مع التأكيد على عدم وجود سوابق لإعدائيات المسلك البولي. ولأن السبب ما يزال مجهولاً، غالباً ما يكون التشخيص باستبعاد الأسباب الأخرى. (24) (25)

2- فرط تنسج البروستاتة الحميد Benign Prostatic Hyperplasia BPH

يعتبر فرط تنسج البروستاتة الحميد مرض مزمن chronic ومتقدم progressive وقد تم تعريفه بأنه زيادة حجم غدة البروستاتة مع ظهور أعراض في السبيل البولي السفلي (LUTS) lower urinary tract symptoms (26) أي أن ضخامة غدة البروستاتة تسبب أعراض مثل تكرار التبول frequency (ضرورة التبول بتواتر مرات عالي)، الإلحاح urgency (صعوبة في حبس البول)، تدفق البول بشكل ضعيف، ومن الممكن معالجته دوائياً أو جراحياً. (27)

حيث يزداد حجم غدة البروستاتة عند العديد من الرجال وذلك لأسباب مازالت غير واضحة تماماً. (الشكل 3). ويكون هذا النمو حميد وليس سرطاني، على الرغم من ذلك فهو قد يؤثر بشكل كبير على نوعية حياة الرجل. (28)



الشكل 3: مقارنة بين حجم غدة البروستاتة السليمة والمصابة بالتضخم الحميد (10)

يعد فرط تنسج البروستاتة الحميد أكثر الأورام الحميدة شيوعاً بين الرجال، ويرتبط حدوثه بالعمر، ففي عمر 55 يبلغ حوالي 25% من الرجال عن شكوى من أعراض إفراغية انسدادية obstructive voiding symptoms. بينما بعمر 75 يبلغ 50% من الرجال عن ظهور الأعراض عندهم (24)

2-2- الأسباب وعوامل الخطورة:

إن عوامل الخطورة للإصابة بفرط تنسج البروستاتة الحميد غير واضحة تماماً. تقترح بعض الدراسات وجود أهبة وراثية بينما تشير دراسات أخرى إلى فروق عرقية. ويلاحظ أن حوالي 50% من الرجال تحت عمر 60 سنة الذين خضعوا لجراحة من أجل فرط

تنسج البروستاتة الحميد قد يحملون شكل موروث heritable form من المرض. وغالباً ما يكون هذا الشكل خلة سائدة متعلقة بالصبغي الجسدي autosomal dominant trait. وقد يحمل أقرباء هؤلاء الرجال من الدرجة الأولى خطر نسبي متزايد بنسبة أربعة أضعاف تقريباً من غيرهم. (24)

وتشير بعض الدراسات الحديثة إلى أنه قد يكون للنظام الغذائي تأثير على تنظيم ونمو ووظيفة غدة البروستاتة. مما يؤثر بدوره على وقوع incidence ووخامة severity فرط تنسج البروستاتة الحميد. تتعزز هذه الدراسات بأدلة وبائية epidemiological evidence عن العلاقة العكسية بين وقوع كلاً من فرط تنسج البروستاتة الحميد وسرطان البروستاتة وبين النظام الغذائي المعتمد الحاوي على أغذية غنية بالفلافونويدات flavonoids، فيكون فرط تنسج البروستاتة الحميد مثلاً أكثر شيوعاً عند الرجال في الدول الغربية منه في الشرقية، وهذه الاختلافات الوبائية غير مرتبطة بعوامل عرقية أو جينية. (29)

2-3- التطور والأعراض:

يمكن أن تقسم أعراض فرط تنسج البروستاتة الحميد إلى أعراض انسدادية obstructive وأعراض تهيجية irritative.

- تشمل الأعراض الانسدادية تردد في التبول hesitancy، تناقص في قوة وقطر المجرى البولي، الإحساس بعدم حدوث إفراغ كامل للمثانة، الإفراغ المضاعف double voiding (التبول لمرتين خلال ساعتين)، صعوبة أثناء التبول واستمرار التقاطر dribbling بعد الانتهاء من الإفراغ.

- أما الأعراض التهيجية فتشمل الإلحاح urgency، تكرار التبول frequency والبول الليلي nocturia.

ويعد International Prostate System Score (IPSS) أي فهرس الأعراض المعتمد من قبل الجمعية الأمريكية البولية The American Urological Association (AUA) symptom index (30) الأداة الأكثر أهمية المستعملة في

تقييم المرضى الذين يشكون من اضطرابات، ويجب تطبيقه على جميع هؤلاء المرضى لتأكيد التشخيص قبل البدء بالعلاج. ويتم تطبيقه من خلال طرح سبعة أسئلة على المريض ثم تقدير الإجابة على كل من الأسئلة السبعة المطروحة برقم من 0 إلى 5 وذلك تبعاً لوخامة الأعراض الانسدادية أو التهيجية، ثم يحتسب الناتج الذي يتراوح من 0 إلى 35. ويكون متزايداً كلما كانت الأعراض أكثر ووخامة. الجدول (1). (24)

الجدول 1: فهرس الأعراض IPSS المعتمد من قبل الجمعية الأميركية البولية. (24).

الأسئلة الموجهة للمريض	ولا مرة	من مرة إلى خمس مرات	أقل من نصف عدد المرات	تقريباً نصف عدد المرات	أكثر من نصف عدد المرات
كم مرة خلال الشهر المنصرم شعرت بعدم إفراغ المثانة بشكل كامل بعد انتهاء التبول؟	0	1	2	3	4
كم مرة خلال الشهر المنصرم اضطرت أن تتبول مرة ثانية قبل انقضاء ساعتين من آخر تبول؟	0	1	2	3	4
كم مرة خلال الشهر المنصرم توقف مجرى البول ثم عاد أثناء التبول؟	0	1	2	3	4
كم مرة خلال الشهر المنصرم وجدت صعوبة في قطع عملية التبول وحبس البول؟	0	1	2	3	4
كم مرة خلال الشهر المنصرم كان المجرى البولي ضعيفاً؟	0	1	2	3	4
كم مرة خلال الشهر المنصرم اضطرت أن تضغط لكي تبدأ التبول؟	0	1	2	3	4
كم مرة خلال الشهر المنصرم اضطرت للتبول ليلاً خلال وقت النوم؟	0	1	2	3	4

2- 4- تشخيص فرط تنسج البروستاتة الحميد والتشخيص التفريقي:

2- 4- 1- الفحص السريري:

لابد من أن يقوم الطبيب الفاحص بإجراء فحص المس الشرجي (Digital Rectal Examination) لجميع المرضى. وأن يسجل حجم واتساق consistency غدة البروستاتة؛ مع الانتباه إلى أن حجم البروستاتة لا يتناسب مع وخامة الأعراض أو شدة الانسداد obstruction.

يؤدي فرط تنسج البروستاتة الحميد إلى تضخم غدة البروستاتة بشكل ناعم الملمس smooth ومطاطي elastic. وإذا لاحظ الطبيب وجود جساوة Induration (تبيس) يجب وضع احتمالية أن يكون التضخم سرطاني وعندها يفضل القيام بفحوصات أخرى. (24)

2- 4- 2- العلامات المخبرية:

- معايرة قيمة PSA:

يسبب تضخم البروستاتة الحميد ارتفاعاً في قيم PSA، حيث أن زيادة حجم غدة البروستاتة Prostate Volume (PV) يؤدي إلى زيادة في قيم PSA. إلا أنه يوجد تداخل كبير بين قيمه في كل من فرط تنسج البروستاتة الحميد وسرطان البروستاتة وغيرها من الحالات التي تسبب ارتفاع قيمه مما يحد من فائدة استعماله لتأكيد تشخيص أحد هذين المرضين. (31)

- تحليل البول Urinalysis: يفضل إجراؤه من أجل استبعاد وجود عداوى أو ببيلة

دموية hematuria. (24)

2- 4- 3- التصوير الشعاعي:

ينصح بإجراء التصوير الشعاعي للسبيل البولي العلوي (CT) فقط في حال وجود أمراض في السبيل البولي مصاحبة لفرط تنسج البروستاتة أو حدوث مضاعفات (ببيلة دموية

hematuria، عداوى في السبيل البولي، أمراض كلوية مزمنة، سوابق من أمراض الحصىات البولية). (24)

2- 4- 4- الخزعة:

يتم تحويل المريض إلى إجراء الخزعة عند الشك بوجود التسرطن بسبب ارتفاع قيمة PSA أو فحص DRE شاذ. وهي المعيار الذهبي للتشخيص. وحسب نتيجة فحص التشريح المرضي يتم تشخيص الإصابة بالتسرطن أو تضخم البروستاتة الحميد. (32) (33)

2- 5- موجز عن العلاج:

بقيت خيارات علاج فرط تنسج البروستاتة الحميد محدودة لعدة سنوات، فمعظم الرجال الذين كانوا يعانون من هذه المشكلة كانوا يخضعون للجراحة. ولكن خلال العقد الماضي، ظهرت العديد من التطورات وأصبح هناك مجال واسع من الخيارات التي يمكن أن تخفف الأعراض وتجنب المريض المخاطر والأعراض الجانبية المحتملة للجراحة.

2- 5- 1- حاصرات ألفا *alpha-blocker*

كانت هذه الأدوية أساساً مستعملة لعلاج ارتفاع ضغط الدم فقط. وتقوم آلية عملها على إرخاء نوع محدد من الألياف العضلية الموجودة في جدران الأوعية الدموية وهو $\alpha 1A$ adrenergic receptors = ADRA1A، وهذا النوع موجود أيضاً حول قاعدة المثانة وفي البروستاتة. تقوم حاصرات ألفا بإرخاء هذه العضلات عند أخذها يومياً مما يؤدي إلى تحسن سريع وكبير عند التبول. وتشمل الأدوية: terazosin, doxazosin, tamsulosin, alfuzosin and silodosin.

2-5-2- مثبطات ألفا ريدكتاز *alpha reductase inhibitor*

تكون آلية عملها بحجب التشكيل الطبيعي للمنتوج الثانوي (ديهيدروكسي تستستيرون DHT) للهرمون الذكري في غدة البروستاتة. حيث أن DHT منبه *stimulator* قوي لنمو البروستاتة أكثر بكثير من التستستيرون. وبالتالي عند حجب DHT يتقلص حجم البروستاتة وهذا بدوره يحسن التبول. وتشمل الأدوية: *Finasteride and dutasteride*

2-5-3- الجراحة الليزرية *laser surgery*

وهي جراحة يجريها أخصائي البولية تحت التخدير *under anesthesia* عادة، حيث يستعين بالليزر ليدمر الأنسجة البروستاتية التي تسبب الإعاقة في المجرى البولي. ويكون الليزر موجه إلى هذه الأنسجة عبر الإحليل.

2-5-4- الاستئصال الجراحي المعياري للبروستاتة *TransUrethral resection (TURP) of the prostate*

كان TURP أو الاستئصال بطريق الإحليل *transurethral* هو العلاج المعياري لعدة سنوات. تجرى هذه الجراحة تحت التخدير من دون أن تتطلب بضع *incision*. وتتميز بتحمل جيد *well tolerated* وإفاقة سريعة *rapid recovery*. وهي المعيار الذهبي مقارنة بكل الطرق الأخرى. (28)

3- التسرطن:

يمكن تعريف الورم بأنه نمو غير مضبوط للخلايا أو الأنسجة خارج عن الوظيفة الطبيعية لهذه الخلايا (34). يتألف الجسم من تريليونات من الخلايا الحية حيث تنمو الخلايا الطبيعية وتنقسم وتموت بصورة منظمة، ويتم الحفاظ على عدد الخلايا في الجسم من خلال التوازن بين عمليتي الاستماتة Apoptosis وتكاثر الخلية Cell Proliferation. ينشأ السرطان عندما تقوم بعض الخلايا في منطقة من الجسم بالنمو بشكل خارج عن السيطرة فيختل هذا التوازن. حيث أن نمو الخلايا السرطانية مختلف عن نمو الخلايا الطبيعية، فبدلاً من الاستماتة، تستمر الخلايا السرطانية بالنمو وتشكيل خلايا شاذة جديدة. وتتميز الخلايا السرطانية بقدرتها على غزو أنسجة أخرى. بالتالي يعد هذين العاملين: النمو غير المضبوط وغزو أنسجة أخرى هما الميزتين الأساسيتين للخلايا السرطانية. (6)

يتم اشتقاق اسم الورم من اسم النسيج أو العضو المصاب بإضافة اللاحقة oma، مثلاً adenoma, osteoma. تشير التسمية Carcinoma إلى الورم الذي ينشأ في الخلايا الظهارية. سرطان البروستاتة الذي يتكون في الغدد البروستاتية يسمى adenocarcinomas. (34)

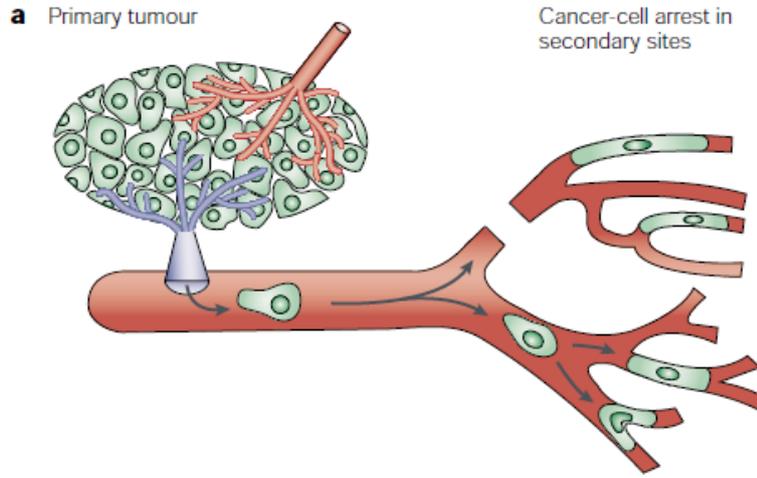
3- 1- نشوء الخلية السرطانية:

تتحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية بسبب خلل في الدنا damage to DNA. تستطيع الخلية الطبيعية، عند حدوث خلل في الدنا، إما أن تصلحه أو أن تفعل سبيل الاستماتة. ولكن في الخلية السرطانية يكون هذا الضرر غير قابل للإصلاح ولا يتفعل سبيل الاستماتة فيها. لذلك تبدأ هذه الخلية بالنمو وتشكيل خلايا جديدة لا يحتاجها الجسم، وهي تحمل الدنا المتضرر نفسه. تحدث غالبية الأضرار التي تصيب الدنا عند تكاثر الخلية الطبيعية، وقد يكون للعوامل البيئية والمحيطية دور في ذلك (6). من العوامل المحيطة ما هو متعلق بالبيئة وأسلوب الحياة (التدخين، الأشعة، الفيروسات، البكتريا، المواد الكيميائية...) أو عوامل داخل الخلية (طفرة موروثية، هرمونات...)، يمكن أن تؤثر هذه العوامل معاً أو على التوالي فتنشأ كتلة سرطانية. (35)

3 - 2- النقايل:

تنتقل الخلايا السرطانية عبر المجرى الدموي من موقع الورم البدئي إلى أجزاء أخرى من الجسم وتبدأ بالنمو وتشكيل أورام جديدة (الشكل 4). وتتميز بعض السرطانات بأن النقايل فيها تتم غالباً بأعضاء محددة من الجسم أي نمط انتشار خاص بالعضو organ-specific pattern of spread (مثل سرطاني البروستاتة والثدي يشكلون غالباً نقائل عظمية).

(36)



الشكل 4: تشكل النقايل الورمية (36)

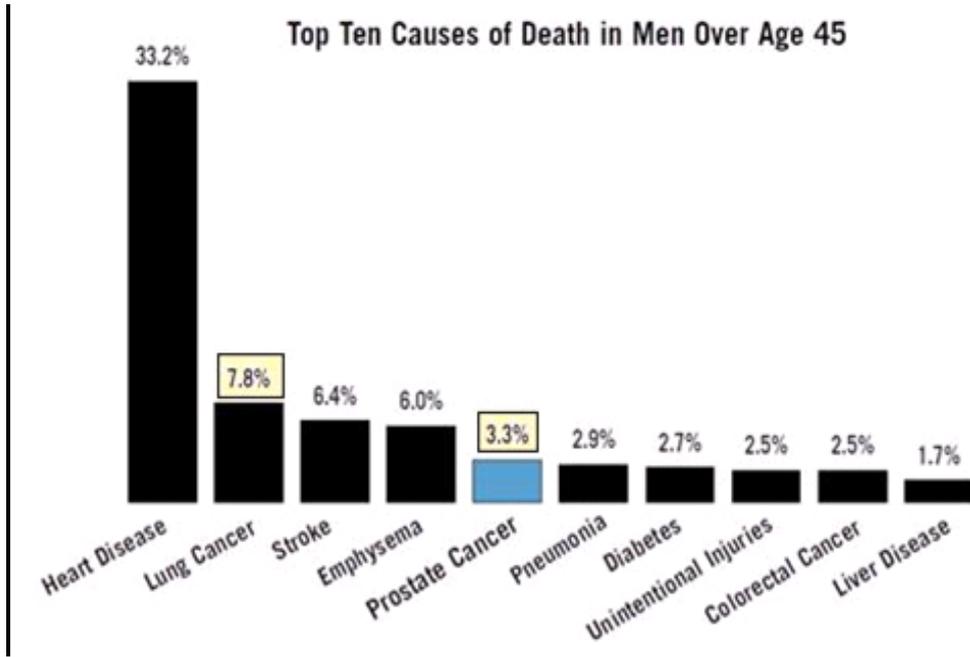
3- 2- الأورام الحميدة:

ليست جميع الأورام هي أورام سرطانية، فهي قد تكون أورام حميدة Benign tumors. تسبب الأورام الحميدة بعض المشاكل حيث إنها قد تنمو بصورة كبيرة جداً مما يسبب ضغطاً على الأعضاء والأنسجة السليمة، ولكنها لا تستطيع أن تغزو هذه الأعضاء. ولهذا السبب أيضاً فهي لا تشكل نقائل في الجسم. لا تشكل الأورام الحميدة غالباً خطراً على حياة الفرد. (6)

4- سرطان البروستاتة

4-1- الوبائيات Epidemiology:

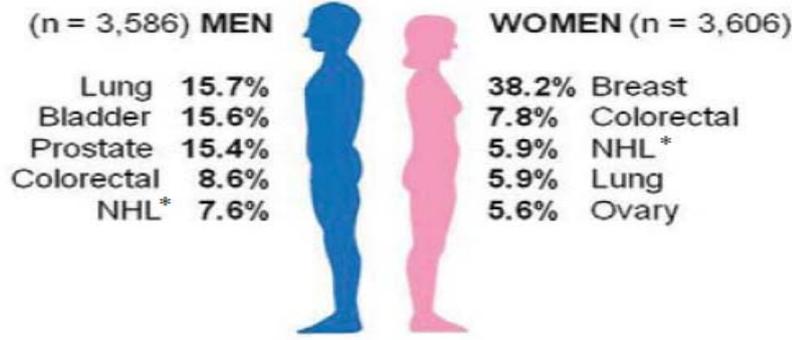
يعد سرطان البروستاتة أكثر سرطان يشخص بتكرارية وثاني سرطان مسبب للوفاة بين الرجال في الولايات المتحدة الأمريكية بعد سرطان الرئة. (الشكل 5). بينما في باقي الدول المتطورة، يعد سرطان البروستاتة ثاني سرطان يشخص بتكرارية وثالث سرطان مسبب للوفاة بين الرجال. (37), (38)



الشكل 5: أسباب الوفيات الأعلى العشر في الولايات المتحدة الأمريكية للرجال فوق عمر 45 عاماً. (39)

وقدرت منظمة السرطان القومية أنه قد تم صرف مبلغ يعادل 2.1 بليون دولار على الأبحاث المتعلقة بسرطان البروستاتة حتى شهر تشرين الثاني لعام 2005، وأنه تم نشر 28,111 ورقة علمية حوله في المجلات العلمية المحكمة. في الوقت نفسه، انخفض معدل الوفيات بسرطان البروستاتة حيث توفي 34,475 رجل منه عام 1995 مقارنة بـ30,350 عام 2005. (40)

أما في بلدان العالم الثالث فهو يحتل المرتبة السادسة بين السرطانات المنتشرة بين الرجال (2) وكذلك في دول التعاون الخليجي (41) وفي لبنان وسوريا يحتل المرتبة الثالثة عند الرجال بعد كل من سرطاني المثانة والرئة (1) (3). (الشكل 6).



الشكل 6: نسب انتشار السرطانات في لبنان. (3)

ينفرد سرطان البروستات عن السرطانات الصلبة بكونه يتواجد بشكلين متميزين، شكل كامن Latent form، يكبر ببطء ولا يشكل تهديداً على حياة المريض، وشكل عدواني Aggressive form، ينتقل بسرعة ويودي بحياة المريض (42). ويتميز بأنه على العكس من معظم الخباثات، هناك فرق واسع ما بين انتشار prevalence سرطانية البروستاتة ومعدل الوفيات mortality . حيث أن نسبة انتشاره تبلغ حوالي 30% بين الرجال البالغين من العمر 50 عام وأكثر وتصل إلى 50% بين الرجال البالغين من العمر 80 عام وأكثر؛ بينما تكون النسبة ضئيلة للرجال الذين يموتون منه. أي أنه لسرطانية البروستاتة معدل بقيا survival مرتفع نسبياً، على الرغم من احتلاله المرتبة الثانية بين الوفيات الناتجة عن السرطان بين الرجال في الولايات المتحدة. (43) مثال على ذلك في عام 2011 أصيب بالسرطان 240890 رجل ولكن كان عدد الوفيات 33720 وفاة. (44)

4-2- الأمراض وعوامل الخطورة (Aetiology and Risk Factors):

لاتزال عوامل الخطورة للإصابة بسرطان البروستاتة غير محددة بدقة وبشكل كامل، القليل منها فقط أصبح واضحاً. من أهم هذه العوامل هي العمر، القصة العائلية والعرق. (45)

4- 2- 1- العمر:

من الملاحظ أن تشخيص سرطان البروستاتة يزداد مع التقدم بالعمر حيث تشير الدراسات إلى زيادة انتشاره في الفئات العمرية الكبيرة بدءاً من عمر 50 عاماً مقارنة بالأعمار الأصغر، مع العلم أنه من الممكن أن يصاب به الرجال بعمر صغير وخاصة بوجود عدة عوامل خطورة أخرى. (46). (47)

4- 2- 2- القصة العائلية والوراثة:

وهو من أكثر عوامل الخطورة أهمية عند مرضى سرطان البروستاتة، فحوالي 25% من المرضى المصابين بسرطان البروستاتة لديهم أقرباء مصابين بهذا المرض (48) تتعلق درجة الخطورة بعمر الأقرباء عند التشخيص وعدد المرضى المعانين من السرطان. وغالباً يكون سبب سرطان البروستاتة الوراثي هو انتقال صبغي جسدي سائد autosomal dominant transmission لأليلات عالية الخطورة نادرة وهذا بدوره يقود لبدء مبكر early onset. (49)

الموضع الأول الذي تم اكتشافه هو HPC1 (hereditary prostate cancer 1) ويقع على الصبغي chromosome 1q24-25 وتم ربطه بقوة بعائلات يعاني فيها أكثر من خمسة رجال من سرطان البروستاتة وبعمر مبكر. (50)

بالإضافة إلى عدة مواضع أخرى تتوضع على الصبغيات موضحة في الجدول 2.

الجدول 2: مواضع الجينات المترافقة مع سرطان البروستاتة

موضع الجينة	المرجع
1q24-25 (HPC1)	(50)
1q42.2-43	(51)
Xq27-28	(52)
1p36	(53)
9q21-22(DD3PCA3)	(54)

4-2-3- العرق:

تم الملاحظة أن وقوع incidence سرطان البروستاتة يختلف كثيراً بين المناطق الجغرافية المختلفة، حيث يكون مرتفعاً في الولايات المتحدة وأوروبا ومنخفضاً في جنوب آسيا. (45) حيث يصاب به الرجال الغربيين أكثر تقريباً بـ30 مرة مقارنة بالرجال المماتلين بالعمر في الصين وبـ8 مرات في اليابان. (18) ويكون وقوعه ومعدل وفياته بين الأميركيين من أصول أفريقية African-American ضعف ما هو عليه عند الأميركيين القوقازيين Caucasian Americans في الفئة العمرية المتماثلة. (5)

4-2-4 - عوامل أخرى:

- إن الغذاء غير المعتمد على النباتات non healthy plant-based foods والفقير بالبولي فينولات polyphenols وغيرها من المواد الطبيعية الموجودة في النباتات الخضراء ممكن أن يزيد من خطر الإصابة بعدة سرطانات منها سرطان الثدي والبنكرياس والمبيض والجلد والبروستاتة وغيرها (55)

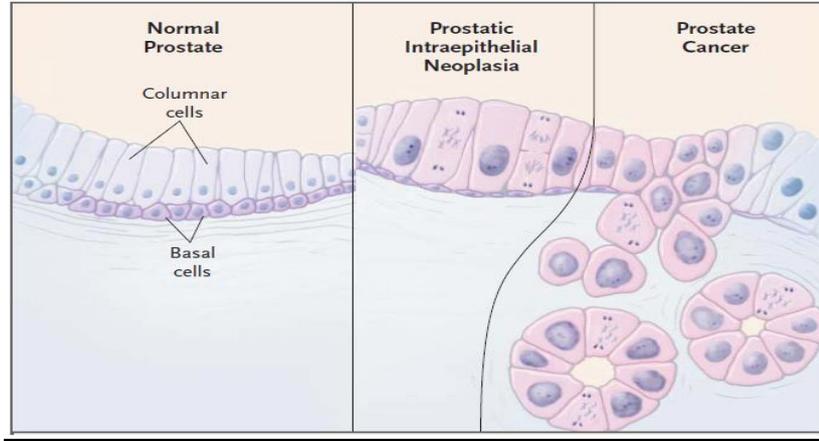
- تم ملاحظة أنه إذا انتقل رجل ياباني من اليابان إلى الولايات المتحدة فإن خطر إصابته بسرطان البروستاتة يزداد ويصبح مماثلاً لرجل أميركي. وقد تدل هذه الملاحظات أن العوامل الخارجية المنشأ exogenous factors يمكن أن تؤثر على تحول سرطان بروتاتة خافي latent PCa إلى سريري clinical PCa. من هذه العوامل نوعية الغذاء، نمط النشاط الجنسي، استهلاك الكحول، التعرض المهني للأشعة فوق البنفسجية.

يمكن القول بشكل ملخص أن العوامل الوراثية مهمة في تحديد خطورة الإصابة بسرطان البروستاتة، بينما تلعب العوامل خارجية المنشأ دوراً مهماً في التأثير على هذه الخطورة. (45)

4-3- نشوء وتطور السرطان:

أغلب سرطانات البروستاتة هي متعددة البؤر multifocal، مما يجعل من المحتمل أن عدة بؤر ورمية neoplastic foci نشأت وتطورت بشكل مستقل. (56) و تتوضع معظم سرطانات غدة البروستاتة في المنطقة المحيطة للغدة peripheral zone (45) يعد تطور سرطان البروستاتة عملية متعددة الخطوات، يحدث بسبب التغييرات الوراثية

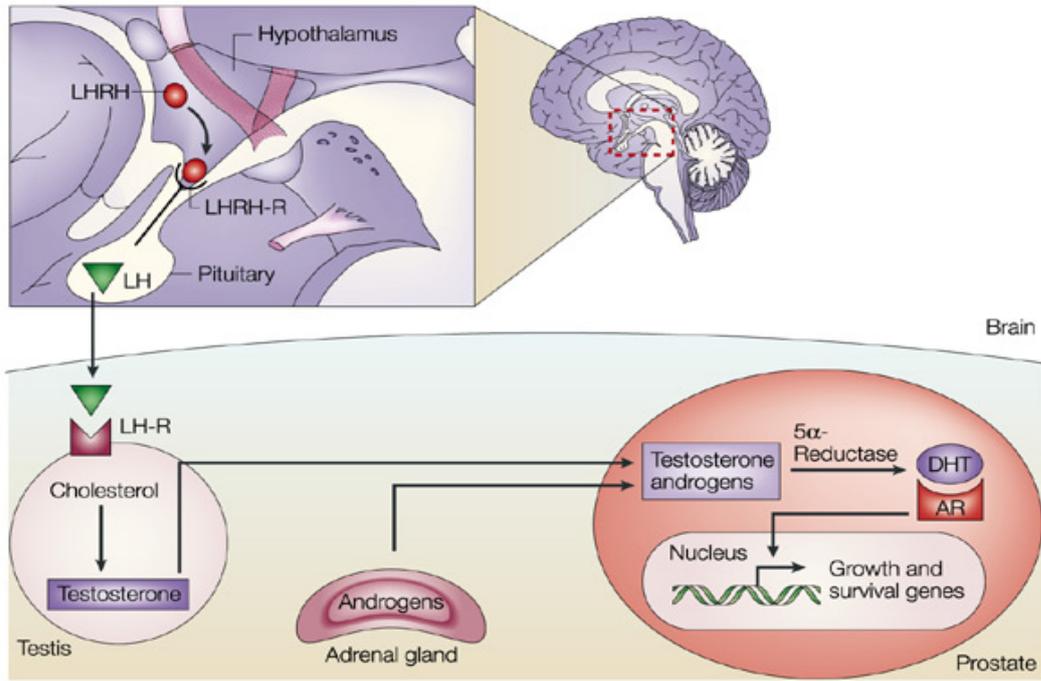
التي بسببها تتحول الخلايا الظهارية epithelial cells إلى خلايا مسرطنة خارجة عن النظام الطبيعي للخلايا. لذلك فإن الآفات ما قبل الورمية المسماة بتكون الورم داخل الظهارة البروستاتية (PIN) prostatic intraepithelial neoplasia تكون شائعة جداً. تعد (PIN) مرحلة متوسطة ما بين النسيج الظهاري السليم والحالة السرطانية وهي مشابهة جداً لخلايا البروستاتة من الناحية التشريحية باستثناء فرق وحيد هو أن الطبقات القاعدية متقطعة ولكنها موجودة. (الشكل 7). وهكذا تتطور الخلايا السرطانية التي تكون في البداية مقيدة بغدة البروستاتة ولكنها فيما بعد تتعدى البروستاتة وتغزو الأنسجة المحيطة وفي النهاية تشكل نقائل. (57)



الشكل 7: مقارنة بين النسيج البروستاتي السليم وفي حالة PIN وفي التسرطن (58)

1-3-4- الأندروجينات Androgens:

تكون الأندروجينات وخاصة التستستيرون والديهيدروتستستيرون (DHT) مسؤولة عن نمو وتطور غدة البروستاتة. ويتم تنظيم إنتاج التستستيرون عبر الهرمون الملوتن luteinizing hormone (LH) والهرمون المطلق للهرمون الملوتن hormone releasing hormone (LHRH). حيث تقوم غدة تحت الوطاء بإفراز LHRH الذي ينبه الغدة النخامية على إفراز LH ، ثم يحرض LH على إنتاج التستستيرون من قبل خلايا لايدنغ Leydig cells في الخصيتين، (الشكل 8). وتكبح مستويات التستستيرون إفراز LHRH عبر حلقة ارتجاع سلبية negative feedback loop. (59).



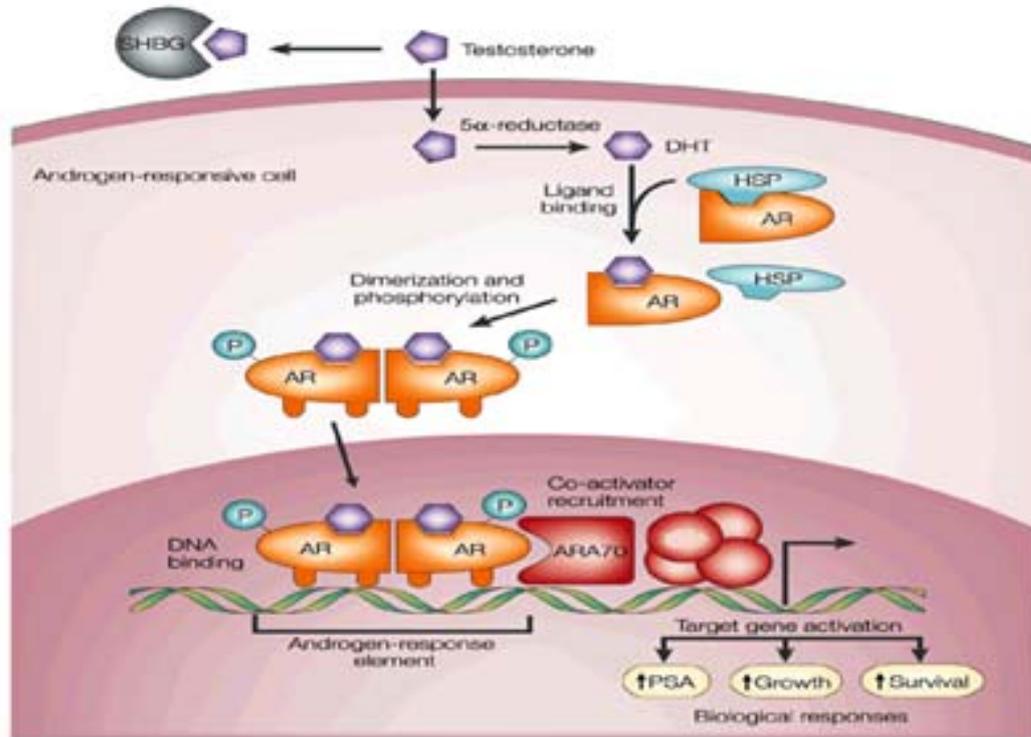
Nature Reviews | Cancer

الشكل 8: تنظيم إنتاج التستستيرون (60)

يتم إنتاج أكثر من 90% من التستستيرون في الخصيتين، والباقي يتم إنتاجه من الغدة الكظرية، التي تقوم بإنتاج كميات كبيرة من ديهيدروإيبي أندوستيرون أندوستيرون dehydroepiandrosterone (DHEA) وهو ذو قدرة أندروجينية ضعيفة. (61) يكون 1-2% فقط من التستستيرون حراً في الدوران حيث يرتبط معظمه بالألبومين و sex hormone binding globulin (SHBG). ويدخل إلى الخلايا بالانتشار diffusion أو بالنقل عبر مستقبلات خاصة عندما يكون مرتبطاً مع SHBG. ويحتاج وجود مستقبلات الأندروجين Androgen receptor (AR) في الخلية ليقوم بدوره، حيث يرتبط في السيتوبلازما بمستقبلات الأندروجين AR بعد أن يتحول إلى ديهيدروتستستيرون DHT بواسطة الأنزيم 5α-reductase. يعد DHT الشكل الأكثر فعالية بين الأندروجينات لأنه يرتبط بألفة عالية مع AR. (62)

2-3-4- مستقبلات الأندروجين *Androgen receptor*:

تعد المستقبلات الأندروجينية عضو من فصيلة مستقبلات الهرمونات الستيرويدية the steroid hormone receptors (SHRs) وهي تتحكم بعدة عمليات فيزيولوجية داخل وخارج خلوية من النمو والتمايز والإنجاب. (63) تتألف SHRs بنيوياً من ثلاثة مجالات متميزة: المجال الرابط للجين (LBD) ligand binding domain وهو الطرف النهائي C من البروتين والمجال الرابط للدنا DNA binding domain (DBD) والمجال النهائي N-terminal domain (NTD) N. (64) تعتمد الخلايا البروستاتية خلال النمو الطبيعي وخلال تطور السرطان بشكل رئيسي على مستقبلات الأندروجين؛ التي تكون متواجدة في سيتوبلاسما هذه الخلايا مرتبطة مع بروتينات heat-shock proteins. وعندما ترتبط مع DHT تتفصل عن heat-shock proteins وتصبح مثبوتية وتنقل إلى النواة. هذا المعقد يرتبط على الموقع التنظيمي النوعي له على الجينة الهدف ويفعل الانتساخ. (65) ترتبط أيضاً معه عدة مفعلات (مثل ARA70) وعدة مثبوتات لتسهل أو لتمنع الانتساخ. ويؤدي تفعيل أو تثبيط الجينات الهدف إلى الاستجابات البيولوجية التي تشمل النمو والبقيا وإنتاج PSA (الشكل 9). (66)



الشكل 9: تفعيل انتساخ جينات ال-PSA عبر الهرمونات الستيرويدية (66)

3-3-4- سرطان البروستاتة غير المعتمد على الأندروجين *Prostate Cancer AR in-dependent* (أو سرطان البروستاتة المقاوم للإخصاء)

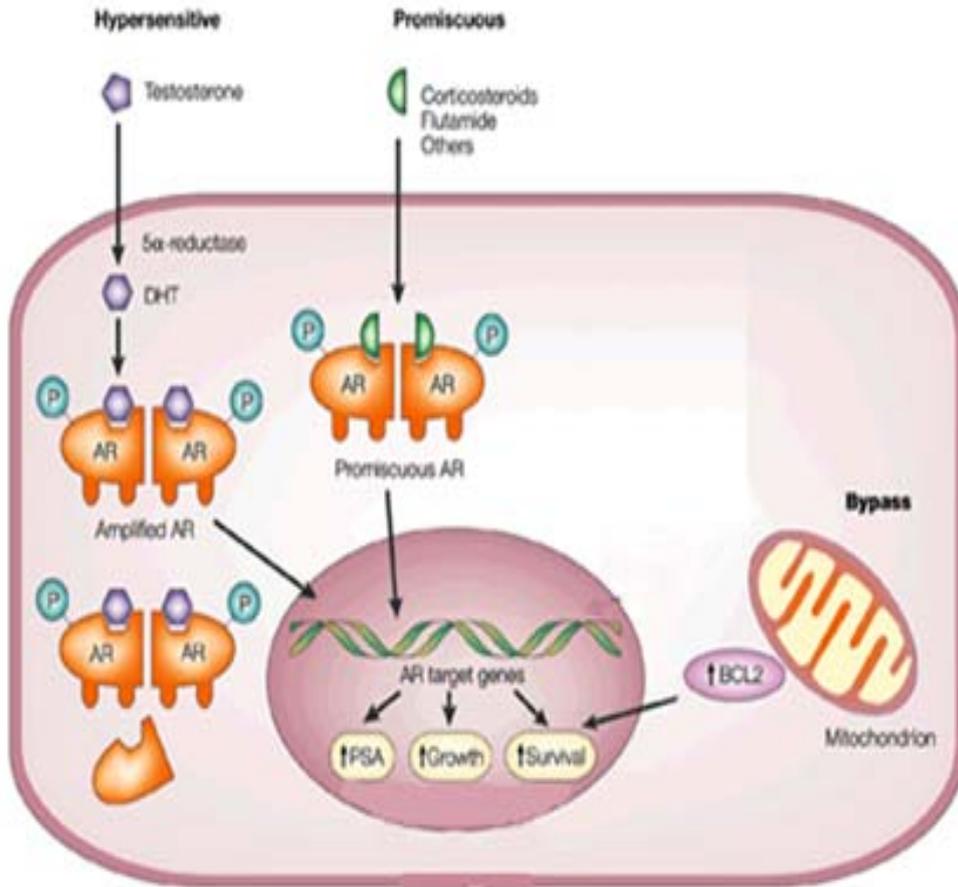
بما أن نمو سرطان البروستاتة يعتمد بشكل أساسي على الأندروجينات فإن خط العلاج الأول للورم هو المعالجة بسحب الأندروجين *androgen withdrawal therapy* (AWD) والذي تستجيب له حوالي 95% من الحالات. (67). ويتم ذلك بخفض مستويات الأندروجينات أو حجب وظيفتها باستعمال عدة أدوية. ولكن رغم أن طريقة المعالجة هذه تتحكم بالمرض والأعراض بشكل جيد، إلا أن هذا يحدث لفترة مؤقتة فقط. ويتفقم المرض حيث يتطور إلى ما يعرف بسرطان البروستاتة المقاوم للإخصاء (CRPC) *castration resistant prostate cancer*. يشخص CRPC بزيادة حجم الورم أو بارتفاع مستويات PSA المصلية بصورة تدريجية لثلاث مرات متتالية، بغض النظر عن مستويات التستستيرون المصلية التي تكون منخفضة بعد الإخصاء. (68) وقد تم استخدام مصطلح مقاوم للإخصاء *castration resistance* بدلاً من غير المعتمد على الأندروجين *androgen independence* لأنه أصبح من الواضح أن سرطان البروستاتة المتقدم يبقى معتمداً على الأندروجين. (65)

4-3-4- آليات تطوير سرطان البروستاتة المقاوم للإخصاء *CRPC* :

هناك عدة فرضيات مقترحة من أهمها:

- السبيل عالي الحساسية *the hypersensitive pathway*: يتم إنتاج كميات أكبر من مستقبلات الأندروجين أو تزداد حساسية هذه المستقبلات فتعوض عن التراكيز المنخفضة من الأندروجين، أو أنه يتم تحويل كميات أكبر من التستستيرون إلى الديهيدروتستستيرون بواسطة *5α-reductase*
- السبيل المشوش *the promiscuous pathway*: حيث تتوسع نوعية مستقبلات الأندروجين فتتفعل بجزيئات غير أندروجينية موجودة في الدوران.
- السبيل المجاز *the bypass pathway*: تتدخل فيه البروتينات المضادة للاستماتة *anti-apoptotic* مثل بروتين *BCL2 (B-cell lymphoma 2)*، وذلك من دون أي تدخل لمستقبلات الأندروجين. (الشكل 10). (66)

- تقوم خلايا البروستات بقبط dehydroepiandrosterone (DHEA) المصنع بوفرة من قبل الغدة الكظرية وتحويله إلى androstenedione ثم إلى تستستيرون. وهذا مايمكن خلايا السرطان من التكيف مع مستويات منخفضة من الأندروجين.
- يحدث زيادة في التعبير عن الأنزيم 5 α - reductase ، وهذا مايفسر وجود مستويات عالية نسبياً من التستستيرون والديهيدروتستستيرون في الخلايا السرطانية بينما تكون تراكيزهما المصلية منخفضة جداً بعد الإخصاء (69)



الشكل 10: آليات تطوير سرطان البروستاتة المقاوم للإخصاء (66)

4-4- الدرجات grades

يعد تحديد "درجة السرطان" من أكثر العوامل أهمية من أجل التنبؤ بالبقاء survival والاستجابة للعلاج. فعندما يكون السرطان عدواني جداً تكون الخلايا عالية الخطورة high-grade ومختلفة بشكلها كلياً عن خلايا النسيج الطبيعية حيث تكون قليلة التمايز poorly differentiated، أما الخلايا المنخفضة الخطورة low-grade أو المتميزة جيداً well-differentiated فهي تختلف عن الخلايا الطبيعية ببعض النقاط الأساسية فقط. (28) والدرجات موضحة في الشكل 11.

الدرجة 1: Grade 1 تكون الخلايا السرطانية متميزة وبنيتها طبيعية نسبياً ومجمعة في كتلة مكتنزة compact mass.

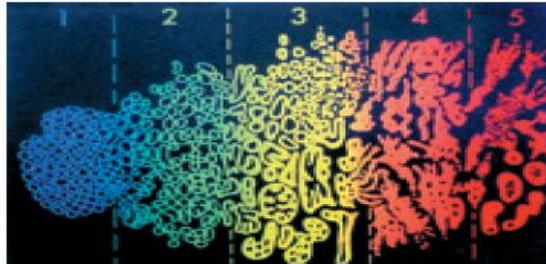
الدرجة 2: Grade 2 ما تزال الخلايا السرطانية متميزة ولكن يصبح تجمعها شاذ، وقد تغزو بعض الخلايا الأنسجة المجاورة أحياناً.

الدرجة 3: Grade 3 تكون الخلايا متميزة وتجمعها شاذ جداً، وتغزو العديد من الخلايا الأنسجة المجاورة. هذه الدرجة هي الأكثر مشاهدة في عينات الخزعات للتشريح المرضي.

الدرجة 4: Grade 4 تكون الخلايا قليلة التمايز وتغزو الأنسجة المحيطة بشكل متزايد.

الدرجة 5: Grade 5 تكون الخلايا مشوهة بشكل كبير كأنها تنصهر معاً ولا تشبه الخلايا الطبيعية أبداً. ولا تتجمع بشكل عناقيد منتظمة. (27).

إن النظام الأكثر شيوعاً في تحديد درجات سرطانية البروستاتة هو مقياس غليسون Gleason score (70).



الشكل 11 : درجات التسرطن المختلفة حسب شكل الخلايا وتجمعها (10)

1-4-4-1- مقياس غليسون "Gleason scale" :

في هذا النظام تعطى الخلايا السرطانية علامات يتم تحديد قيمتها بناءً على المعايير التالية:
(1) شكل الخلايا السرطانية (2) تجمع الخلايا السرطانية معاً. ويعطى كل معيار من هذه المعايير قيمة من 1 إلى 5، وبجمع الرقمين نحصل على قيمة غليسون. (28)

أي أن مقياس غليسون يحدد برقم يتراوح بين 2 إلى 10، يكون الرقم 2 هو الأقل عدوانية aggressive بينما يكون الرقم 10 هو الأكثر عدوانية. (70) وتعطي درجة السرطان الكثير من المعلومات عن طبيعة التسرطن وعن سلوكه المحتمل potential behavior. فالسرطانات ذات الدرجات العالية high-grade (8 - 9 - 10) تكون أكثر عدوانية ومرافقة مع نمو سريع للخلايا السرطانية والوفاة. أما السرطانات ذات الدرجات المنخفضة low-grade (2 - 3 - 4) تكون أقل احتمالاً بحدوث مشاكل. والسرطانات ذات الدرجات المتوسطة intermediate-grade (5 - 6 - 7) قد تتصرف مثل السرطانات عالية الخطورة أو تكون أقل عدوانية، ولكن يجب أن تعالج كأنها عالية الخطورة.

ويعد مقياس غليسون أداة قيمة للتنبؤ بانتشار السرطان خارج غدة البروستاتة وبإمكانية المعالجة. حيث أن المعالجة تعتمد بشكل أساسي على الخطورة المحتملة للسرطان التي تحدد بناءً على كل من مقياس غليسون وقيمة ال-PSA والفحص السريري. (28)

5-4- The stages: المراحل:

تحدد مرحلة سرطان البروستاتة سواء إذا كان السرطان متوضع ضمن الغدة فقط أو فيما إذا كان قد انتشر إلى الأنسجة أو الأعضاء الأخرى. (28).

وتعد من أهم العوامل الإنذارية prognostic factors للمرضى، حيث أن معدل الوفيات عند مرضى التسرطن الموجود ضمن غدة البروستاتة فقط يكون أقل منه عند مرضى التسرطن المنتشر إلى خارج الغدة.

إن السرطانات المكتشفة من خلال ارتفاع قيمة PSA فقط غالباً ما تكون متوضعة ضمن الغدة أكثر من السرطانات المكتشفة من خلال فحص المس الشرجي. (71)

1-5-4- المراحل حسب ABCD Staging System or the Jewett system

- المرحلة A: تم اكتشاف السرطان عرضياً أو من خلال ارتفاع قيمة PSA.
- المرحلة A1: الاكتشاف العرضي تم مثلاً بعد TURP ويكون حجم التسرطن صغير وذو درجة منخفضة أو متوسطة.
- المرحلة A2: تشابه المرحلة السابقة لكن تختلف عنها بكون التسرطن أكبر حجماً وأعلى درجة.
- المرحلة A3: يتم اكتشاف السرطان من خلال ارتفاع قيمة PSA فقط.
- المرحلة B: تم اكتشاف السرطان من خلال الفحص السريري الشاذ أو من خلال ارتفاع قيمة PSA، ويكون متوضع في غدة البروستاتة فقط.
- المرحلة B1: يتوضع السرطان في جهة واحدة فقط من غدة البروستاتة.
- المرحلة B2: يتوضع السرطان في كلا جهتي الغدة ولا يوجد دليل على انتشاره خارج الغدة.
- المرحلة C: ينتشر السرطان خارج غدة البروستاتة إلى الأنسجة والأعضاء المجاورة adjacent organs مثل الحويصلات المنوية seminal vesicles.
- المرحلة D: ينتشر السرطان إلى العقد اللمفية lymph nodes أو العظام.
- المرحلة D1: ينتشر السرطان إلى الأنسجة والعقد اللمفية في الحوض.
- المرحلة D2: يبدأ السرطان بالانتشار إلى العظام. (28).

2-5-4- المراحل حسب تقسيم TNM system

وهو نظام التصنيف (TNM) أي: tumour, node, metastasis معتمد من قبل the American Joint Committee on Cancer (AJCC)

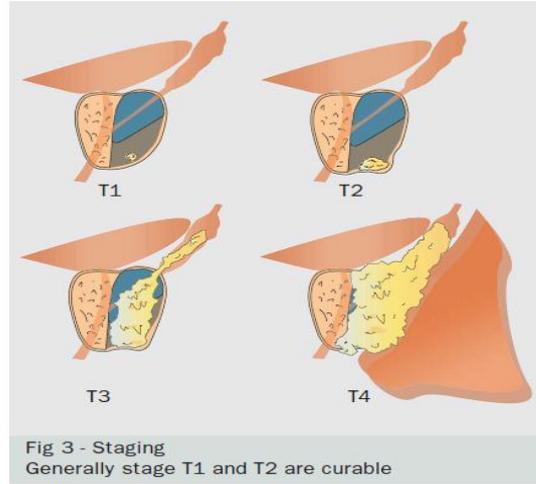
T: يعتمد على حجم الورم الذي يعبر عنه برقم من 0 إلى 4 يزداد بزيادة حجم الورم.

T1: يكون الورم متوضع في غدة البروستاتة على نطاق ضيق.

T2: يكون الورم متوضع ضمن الغلاف البروستاتي la capsule prostatique.

T3: يتجاوز الورم الغلاف البروستاتي.

T4: ينتشر الورم إلى الأعضاء المجاورة. (الشكل 12).



الشكل 12: مراحل التسرطن (T1, T2, T3 و T4) (10)

N: «node» (ganglion lymphatique) العقد اللمفية.

N0: يدل على أن العقد اللمفية سليمة.

N1: ينتشر الورم إلى العقد اللمفية في الحوض.

M: النقائل métastases

M0: لا يوجد نقائل.

M1: يوجد نقائل.

ويكون هذا التصنيف أكثر دقة عندما يضاف إليه أحرف صغيرة petites lettres supplémentaires ، مثلًا، T2a ، التي تدل على السرطان منتشر في جهة واحدة من

غدة البروستاتة ويشغل أقل من 50% منه.. (72) ويوضح الجدول 3 مقارنة بين نظامي التصنيف العالميين AJCC و ABCD Staging Systems .

الجدول 3: مقارنة بين نظامي التصنيف العالميين AJCC و ABCD Staging Systems. (28)

TNM	ABCD	EXPLANATION
T1a	A1	الاكتشاف العرضي تم مثلاً بعد عملية قطع البروستاتة عبر الإحليل transurethral prostate resection بسبب الإحصار blockage. ويكون حجم التسرطن صغير وذو درجة منخفضة أو متوسطة.
T1b	A2	تشابه المرحلة السابقة لكن تختلف عنها بكون التسرطن أكبر حجماً وأعلى درجة.
T1c	A3	يتم اكتشاف السرطان من خلال ارتفاع قيمة PSA فقط.
T2a	B1	يتوضع السرطان في جهة واحدة فقط من غدة البروستاتة ويشغل أقل من 50% منه.
T2b	B1	يتوضع السرطان في جهة واحدة فقط من غدة البروستاتة ويشغل أكثر من 50% منه.
T2c	B2	يتوضع السرطان في كلا جهتي الغدة ولا يوجد دليل على انتشاره خارج الغدة.
T3a	C1	يتوضع السرطان في جهة واحدة وينمو خارج المحفظة.
T3b	C1	يتوضع السرطان في كلا الجهتين وينمو خارج المحفظة.
T3c	C2	يغزو السرطان الحويصلات المنوية
T4a	C2	يغزو السرطان عنق المثانة أو المستقيم أو العضلة العاصرة الخارجية
T4b	C2	يغزو السرطان مناطق أخرى قريبة من البروستاتة
N0	No equiva	لم يكتشف في القعد اللمفية

	lent	
N1 (N+)	D1	ينتشر السرطان إلى أحد العقد اللمفية أو أكثر (2 cm of cancer or smaller)
N2 (N+)	D1	ينتشر السرطان إلى أحد العقد اللمفية أو أكثر (2 to 5 cm of cancer)
N3 (N+)	D1	ينتشر السرطان إلى أحد العقد اللمفية أو أكثر (5 cm of cancer or more)
M0	No equiva lent	لا يوجد نقائل خارج الحوض
M1 (M+)	D2	ينتشر السرطان خارج منطقة الحوض إلى الرئة والعظام وغيرها..

4-6- الأعراض السريرية:

لا توجد أعراض مبكرة للإصابة بسرطان البروستاتة، حيث يتطور عادة بشكل بطيء جداً. قد تظهر بعض الأعراض عندما تبدأ الكتلة الورمية بالنمو ولكن هذه الأعراض تكون غير نوعية، من هذه الأعراض:

- التبول الليلي
 - تكرار عدد مرات التبول
 - تأخر في خروج البول
 - تقاطر dribbling في نهاية التبول.
 - الإلحاح للتبول.
 - تسرب Leakage البول.
 - تقارب أزمنة مرات التبول (قد تكون عدة دقائق فقط).
- وقد يعاني المصاب من كل هذه الأعراض أو من عدد منها أو لا يعاني من أي عرض على الإطلاق حتى ولو كان في مرحلة متقدمة من السرطان. (28)

4-7- المعالجة:

يوجد عدة احتمالات للمعالجة حيث يتم اختيار المعالجة بناءً على عدة عوامل من أهمها عمر المريض ومدة حياته المتوقعة، حجم الورم وإذا كان موضعي في الغدة Localized prostate cancer أو متقدم Advanced أو في حال وجود نقائل. (68)

- المراقبة المستمرة مع معايرة قيم PSA .

- المعالجة الجراحية: استئصال البروستاتة الجذري (بطني abdominal ، عجاني perineal، جراحة تنظيرية laparoscopic).

- المعالجة الإشعاعية Radiation therapy

- المعالجة بالبرد cryotherapy (تجميد freezing غدة البروستاتة). (28).

- المعالجة الهرمونية Hormone therapy: وتشمل استئصال الخصيتين orchiectomy أو خفض مستويات الأندروجين أو حجب الأندروجينات باستعمال عدة أدوية أهمها:

1- LHRH agonists : تستعمل عن طريق الحقن أو زرع تحت الجلد وهي تشمل: Leuprolide, goserelin, triptorelin and histrelin

2- LHRH antagonists : مثل Degarelix وهو يعطى حقناً تحت الجلد شهرياً ويتميز عن الأدوية السابقة بأن بدء التأثير يكون أسرع.

3- Abiraterone acetate وهو مثبط اصطناع ستيرويدي Steroid synthesis inhibitor يثبط أنزيمي 17α -hydroxylase/C17,20-lyase الذي يتواسط اصطناع الكولستيرول ولكنه يثبط اصطناع cortisol أيضاً لذلك يشارك غالباً مع prednisone لتجنب حدوث التأثيرات الجانبية.

4- Anti-androgens: ترتبط مع مستقبلات الأندروجين وتحجبها. وهي تؤخذ يومياً بالطريق الفموي. تشمل: flutamide, bicalutamide, and nilutamide (43)

5- تشخيص سرطان البروستاتة

تشمل الأدوات التشخيصية الأساسية في سرطان البروستاتة فحص المس الشرجي DRE ومعايرة قيمة PSA وغيرها. ولكن تبقى الأداة الأهم لتحديد وجود تسرطن في غدة البروستاتة هي الخزعة biopsy بواسطة التشريح المرضي Histopathology التي تحدد التشخيص بالإضافة إلى درجة السرطان grade of cancer وامتداد الورم extent of the tumor. (45).

1-5- اختبارات التحري المبكر: Early detection tests

لا يترافق السرطان الموضعي بالأعراض غالباً، حيث أن الأعراض مثل التباطؤ في المجرى البولي Slowing of the urinary stream والتبول الليلي وغيرها هي أعراض عامة وقد تظهر كنتيجة طبيعية للتقدم بالعمر aging. لهذا السبب تم تطوير اختبارات التحري المبكر early detection tests من أجل تشخيص السرطان في مرحله الأولى وهو ما يزال صغيراً في الغدة. (73)

وتشير العديد من الدراسات إلى أن الفحوص المصلية للتحري المبكر تعد وسيلة فعالة لتخفيض نسبة الوفيات. ويجب أن يكون الهدف من اختبارات التحري المبكر هو رفع عدد السرطانات المشخصة (حساسية عالية) وخفض عدد الاختبارات التأكيدية الباضعة invasive confirmatory tests. (71)

يشمل التحري عن سرطان البروستاتة معايرة قيمة PSA، مع أو بدون القيام بفحص المس الشرجي DRE، بدءاً من عمر 50 سنة عند الرجال أو أبكر من ذلك في حال وجود عوامل اختطار risk factors. وقد أصبح الممارسة المعيارية standard practice للتحري المبكر في معظم البلدان (5) حيث تم اعتماد كمعلم للتحري والكشف عن سرطان البروستاتة منذ عاد 1994. (74) ويتم إعادة الفحص بشكل سنوي عندما تكون قيمة PSA طبيعية من أجل متابعة أي تغير يظهر في النتائج. (75)

- إيجابيات التحري المبكر:

- لا يترافق سرطان البروستاتة في مرحله الأولى بأية أعراض نوعية، لذلك فإن الكشف المبكر عنه بواسطة معايرة قيمة PSA يزيد من احتمالية تشخيصه وبالتالي

معالجته في مرحلة مبكرة. حيث أن علاج سرطان البروستاتة المنتشر خارج الغدة يكون أصعب والتأثيرات الجانبية للعلاج تكون أكثر.

- تكون النتيجة مطمئنة عندما تكون معايرة قيمة PSA منخفضة جداً

(PSA < 1 ng/ml) وفحص المس الشرجي طبيعي. (10)

- سلبيات التحري المبكر:

- إن PSA غير نوعي لسرطان البروستاتة، حيث يمكن أن ترتفع قيمته في حالات

غير سرطانية. فمثلاً 40% فقط من المرضى الذين لديهم قيمة PSA تتراوح بين 4 –

10 نانوغرام/مل يشخص لديهم سرطان البروستاتة، بينما 20% من المرضى الذين لديهم

قيمة PSA أقل من 4 نانوغرام/مل يعانون من الإصابة بسرطان البروستاتة.

- المبالغة في التشخيص over-diagnosis أو المبالغة في المعالجة over-treatment

حيث تنمو بعض السرطانات ببطء شديد ولا تكون مهددة للحياة. إن العديد من الرجال الذين

يعانون من مثل هذه الأورام سوف يتلقون معالجة غير ضرورية تترافق مع تأثيرات مؤذية

للمريض. (8)

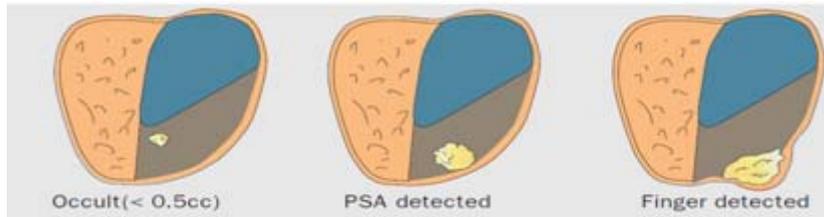
2-5- الاختبارات غير المصلية:

1-2-5- فحص المس الشرجي:

تتوضع معظم سرطانات غدة البروستاتة في المنطقة المحيطة peripheral zone للغدة

ومن الممكن تحريها بواسطة المس الشرجي عندما يتجاوز حجم الورم 0.2 mL. (الشكل

13). (45).



الشكل 13: حجم الورم القابل للكشف بمعايرة PSA أو بفحص (10 DRE)

يتم هذه الفحص من قبل الطبيب المختص الذي يدخل إصبع يده في المستقيم ليجس سطح غدة البروستاتة، حيث أن المنطقة من الغدة الملامسة لجدار المستقيم هي المنطقة الأشيع لنشوء السرطانات. قد تدل ملاحظة وجود قساوة hardness أو لانتناظر asymmetry على وجود تسرطن (73)

حيث يؤدي فرط تنسج البروستاتة الحميد إلى تضخم غدة البروستاتة بشكل ناعم الملمس smooth ومطاطي elastic. وإذا لاحظ الطبيب وجود جساوة Induration يجب وضع احتمالية أن يكون التضخم سرطاني وعندها يفضل القيام بفحوصات أخرى (مثل معايرة قيمة PSA والتصوير الشعاعي). (24) ولا يجب استبعاد وجود سرطان عندما تكون نتيجة الفحص طبيعية . لأن العديد من الكتل السرطانية قد تنمو ولا يتم كشفها بالمس الشرجي.(7) ومن أهم حسنات هذا الفحص أنه قد يكشف وجود تسرطن عند أشخاص لديهم تراكيز PSA المصلية طبيعية، بالإضافة إلى أنه غير مكلف مادياً. (4)

2-2-5- تخطيط الصدى عن طريق المستقيم Transrectal ultrasonography (TRUS)

لا يعد تخطيط الصدى عن طريق المستقيم أداة تشخيص أساسية فهو لا يقدم معلومات كافية ونوعية لوحده، لكن بعض الأطباء يستفيدون منه في المرحلة اللاحقة لمعايرة قيمة PSA وفحص المس الشرجي. (39)، فهو يستخدم من أجل تحديد كلاً من حجم غدة البروستاتة بدقة وتحديد توجيه الإبرة المستعملة في عملية أخذ خزعة من غدة البروستاتة. حيث تتضمن هذه العملية أخذ 10 إلى 12 نواة 12 cores -10 من أنسجة البروستاتة من خلال المستقيم بتوجيه من تخطيط الصدى. (76)

3-2-5- تقنيات التصوير Imaging techniques

من الممكن استعمال تقنيات التصوير الأخرى من أجل تقييم امتداد التسرطن وانتقاله. ولكنها لا تستعمل من أجل نفي وجود التسرطن ولا في اختبارات المسح عند الرجال اللاعرضيين. (7)

4-2-5- الخزعة Biopsy

إن التأكيد الوحيد لتشخيص التسرطن يكون من خلال فحص التشريح المرضي لأنسجة البروستاتة. ويطلب القيام بهذا الفحص عند وجود أي من الحالات التالية:(أي يتم الشك بوجود تسرطن في غدة البروستاتة عندما)

- تكون قيمة PSA أعلى من 4 نانو غرام/مل.
 - يكون هناك ارتفاع كبير في قيمة PSA بين اختبار وآخر يليه.
 - يكون فحص المس الشرجي غير طبيعي.
- ويتم هذا الفحص بعدة طرق أكثرها شيوعاً هو خزعة البروستاتة الموجهة بتخطيط الصدى عن طريق المستقيم، التي تقام في عيادة خارجية outpatient procedure من دون تخدير(30)

- إيجابيات الخزعة:
- الكشف عن السرطان قبل ظهور الأعراض
- يحدد التشريح المرضي Histopathology بالإضافة إلى التشخيص درجة السرطان grade of cancer وامتداد الورم extent of the tumor.
- سلبيات الخزعة:
- إن سلبية الخزعة قد تكون كاذبة أي قد لا يتم الوصول إلى النسيج المتسرطن أثناء أخذ العينة، حيث أن الطريقة المتبعة عامة في أخذ الخزعة والتي تشمل أخذ 12 نواة لايتجاوز فيها حجم العينة 0.04% من حجم غدة البروستاتة. (77). ولا يتم الكشف عن أكثر من 20% من الأورام السرطانية، ومن الممكن تقليل هذه النسبة بزيادة عدد النوى المأخوذة في الخزعة.

- تحدث عدة مضاعفات بعد الخزعة أهمها النزف والعدوى infections إلا أن إعطاء المضادات الحيوية antibiotics المناسبة تساعد على تقليل نسبة حدوث العدوى.
- يكون التدبير العلاجي صعب عند الرجال الذين يكون لديهم قيمة PSA مرتفعة ونتيجة الخزعة سلبية، حيث يتطلب فترات طويلة من المتابعة مع احتمالية إعادة الخزعة.(76)

- مضاعفات الخزعة Complications: موضحة في الجدول 4 (45)

الجدول 4: مضاعفات الخزعة Complications (45)

المضاعفات	النسبة المئوية لحدوثها %
دم بالسائل المنوي Haemospermia	37.4
نزف من الإحليل أو المثانة	14.5
نزف من المستقيم	2.2
حمى fever	0.8
انتان بولي Urosepsis	0.3
احتباس بولي Urine retention	0.2
التهاب البروستاتة Prostatitis	1.0
التهاب البربخ Epididymitis	0.7

3-5- الاختبارات المصلية:

3-5-1- معايرة TOTAL PSA :

يعاير اختبار TOTAL PSA كمية الـ PSA الكلية في المجرى الدموي. الـ PSA هو غليكوبروتين وزنه الجزيئي 33-kDa يتكون من 237 حمض أميني، هو عضو في عائلة بروتيازات السيرين الكاليكيرين kallikrein (KLK) family. يتم تشفيره من الجينة *KLK3* المتوضعة على الصبغي 19q13.4. ويعتمد إفرازه على الأندروجينات. يوجد الـ PSA غالباً في النسيج البروستاتي ويمكن أن يتواجد بتراكيز قليلة في أنسجة أخرى مثل الكلية وبطانة الرحم. (78)

يتم إفرازه في السائل المنوي من الخلايا الظهارية البروستاتية سواء الطبيعية أو المفرطة التنسج أو السرطانية. وظيفته هي هضم الهلام المتشكل في السائل المنوي بعد القذف. تنسرب منه كمية قليلة في الحالة الطبيعية إلى المجال خارج الخلوي ومنه إلى الدوران. ولكن تتزايد تراكيزه في الدوران عندما تتخرب بنية أنسجة البروستاتة في حالة التسرطن.

ويتواجد بشكلين في المصل: الحر غير المرتبط Free و PSA المرتبط. ويشكل حوالي 70 - 90% منه معقدات مع مثبطات البروتياز مثل α_1 -antichymotrypsin (PSA-ACT) و α_2 -macroglobulin (PSA-A2M) فيصبح معقد غير فعال أنزيمياً. بينما يكون 10 - 30% منه غير مرتبط ويسمى (fPSA) freePSA. (23) وقد أقرته منظمة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA في العام 1994 كمعلم لتحري سرطان البروستاتة محددة القيمة 4.0 ng/ml الحد الأعلى للقيم الطبيعية. (79)

5-3-1-1- سلبيات اختبار الـPSA:

- إن العديد من الأمراض غير السرطانية والتي تظهر مع تقدم الرجال بالعمر، مثل تضخم البروستاتة الحميد والتهاب البروستاتة، تسبب ارتفاعاً في قيم الـPSA المصلية. مما يحد من نوعية اختبار معايرة قيم الـPSA في التحري عن سرطان البروستاتة.

- يوجد عدة عوامل قد تؤدي إلى تغيير في قيمة التراكيز المصلية للـPSA كما ذكر سابقاً، أهمها عمر المريض والفئة العرقية (80). كذلك بعض الأدوية (مثل Finasteride المستعمل في علاج مرضى تضخم البروستاتة الحميد والصلع baldness) وأيضاً عمليات القتطرة castration والقذف Ejaculation. لذلك من المهم أخذ معلومات دقيقة قبل معايرة قيمة الـPSA عند المريض. (30)

- يسبب مجال قيم الـPSA بين (4-10 ng/ml) أو المنطقة الرمادية grey zone معضلة كبيرة للتمييز بين سرطان البروستاتة عن الأمراض غير السرطانية، لأن نوعية قيمة الـPSA تكون 20-44% وهي منخفضة جداً مما يؤدي إلى إخضاع عدة رجال إلى خزعات غير ضرورية حيث تكون نتيجة الخزعة لـ50% من هؤلاء الرجال سلبية. (23) وفي دراسات أخرى تصل النسبة إلى 60%. (11)

- وقد أظهرت عدة دراسات أن 15-33% من السرطانات المكتشفة بالخزعة تكون عند مرضى لديهم قيمة الـPSA أقل من 4 ng/ml. وهذا ما يسبب مشكلة عدم وجود قيمة حدية موثوقة لنفي التسرطن. لذلك اقترح عدد من العلماء اعتماد عدة قيم حدية cut-off points للـPSA حسب أعمار المرضى المختلفة. الجدول 5 (23)

الجدول 5: قيم PSA الطبيعية تبعاً للفئة العمرية (10)

العمر	قيمة الـ PSA
40 – 49	< 2.0
50 – 59	< 3.0
60 – 69	< 4.0
> 70	< 5.5

- إن عمليات التلاعب بالبروستاتة مثل فحص المس الشرجي DRE وأخذ خزعة للتشريح المرضي وغيرها من العمليات أو التصوير للبروستاتة تزيد قيمة الـ PSA زيادة كاذبة. (30)

بالتالي إن النوعية المنخفضة لاختبار معايرة الـ PSA تسبب زيادة عدد الخزعات غير الضرورية المترافقة بزيادة الكلفة وقلق المريض خلال انتظار النتيجة. (81)

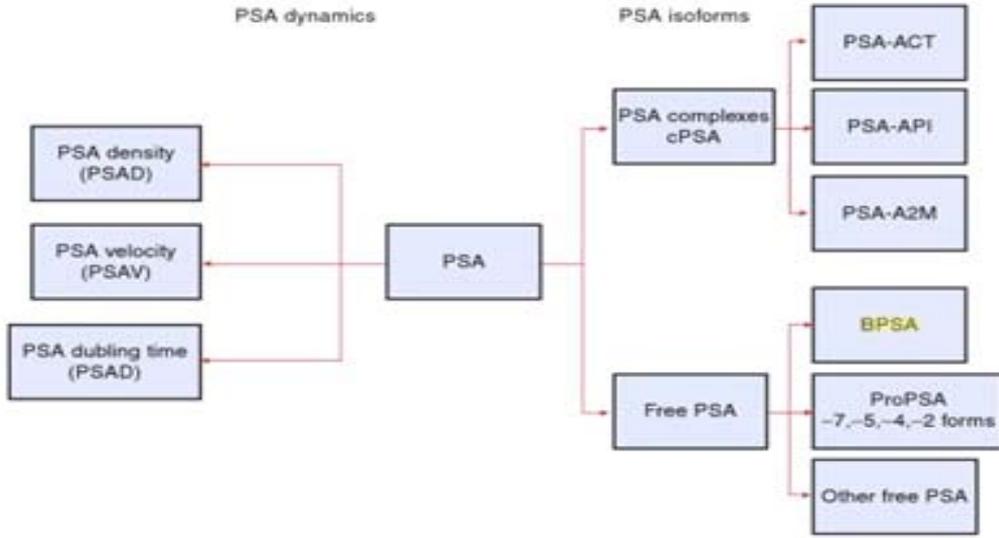
2-3-5- مشتقات اختبار PSA:

رغم أن اختبار الـ PSA يبقى الأفضل حالياً لكشف سرطان البروستاتة، إلا أن سلبياته جعلت من الضروري إضافة اختبارات أخرى مساعدة وأكثر موثوقية لتمييز التسرطن عن الأمراض الأخرى (7).

وقد تم دراسة عدد من إيزوفورم الـ PSA ومن متثابتات الـ PSA (isoforms of PSA and PSA parameters). تشمل الـ إيزوفورم: fPSA, proPSA, benign PSA (bPSA), complexed PSA (cPSA). وتشمل متثابتات الـ PSA: كثافة الـ PSA (PSA density) و سرعة الـ PSA (PSA velocity) ووقت مضاعفة الـ PSA (PSA doubling time). (23) (الشكل 14).

5-3-2-1 كثافة الـ PSA (PSA density):

تستعمل كثافة الـ PSA (PSAD) لحساب الفروق في مستويات الـ PSA المصلية للرجال ذوو أحجام البروستاتة المختلفة. وتحسب بتقسيم قيمة الـ PSA على حجم البروستاتة المحسوب بالتخطيط بالأموح فوق الصوتية. وكلما ارتفعت قيمة PSAD ازداد احتمال الإصابة بالسرطان أكثر من تضخم البروستاتة الحميد. وبالإضافة إلى استعمال PSAD في المسح، يستفاد منها في أيضاً في التنبؤ بعدوانية aggressiveness سرطان البروستاتة. (79) وتكون قيمتها عادة 0.1 ng/ml عند الأسوياء و 0.3 ng/ml عند مرضى تضخم البروستاتة الحميد و 0.35 ng/ml عند مرضى سرطان البروستاتة. (82)



الشكل 14: مشتقات اختبار PSA (83)

5-3-2-2 سرعة الـ PSA (PSA velocity):

وهي تعبر عن قياس تغييرات مستويات الـ PSA المصلية مع الزمن. وتحسب سرعة الـ PSA (PSAV) خلال سنة واحدة (ng/ml/year). فعندما تكون قيمته أكبر من 2.0 ng per milliliter during the year يكون احتمال الإصابة بالسرطان أكبر. (84). (79)

5-3-2-3- وقت مضاعفة الـPSA (PSA doubling time):

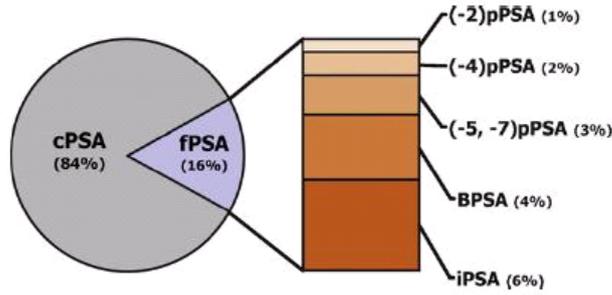
يعبر مصطلح وقت مضاعفة الـPSA (PSA doubling time) أو اختصاراً (PSADT) عن الوقت اللازم لتضاعف مستوى الـPSA المصلي. ويستعمل لتقدير طبيعة الانتكاس بعد المعالجة. وخاصة التنبؤ بمعدل البقيا بعد استئصال البروستاتة الجذري بالعمل الجراحي وعندما يتراوح بين 3 إلى 12 شهر غالباً ما يترافق مع انذار ضعيف. (85) (79)

5-3-2-4- الـPSA الحر Free PSA:

وهو شكل الـPSA غير المرتبط أو الحر في المجرى الدموي. يكون مرتفع بشكل ملحوظ عند مرضى تضخم البروستاتة الحميد منه عند مرضى سرطان البروستاتة. إلا أنه وجد أن حساب نسبة تقسيم قيمته على قيمة الـPSA الكلي لها دلالة إحصائية أفضل، لذلك يتم استعمال النسبة المئوية للـf-PSA التي تحسب من المعادلة $f\text{-PSA} = f\text{-PSA}/\text{PSA}$ للتمييز بين الأمراض السرطانية عن الحميدة. مما يساعد على تجنب إجراء خزعات غير ضرورية بنسبة 20%. لذلك توصي عدة دراسات بمعايرة قيمة f-PSA ومنها حساب f-PSA% عند الرجال الذين تجاوزوا 60 عاماً ولديهم قيمة PSA خاصة في المجال 4-10 ng/ml. فعندما تكون قيمة f-PSA% أكبر من 25% وخاصة إذا ترافق ذلك بـكبر حجم البروستاتة من الممكن مراقبة المريض أفضل من إحالته مباشرة إلى أخذ خزعة. (10) وقد أقرته منظمة إدارة الغذاء والدواء الأميركية عام 1998 لمجال 4-10 ng/ml لقيم PSA. (86)

5-3-2-4- مشتقات الـPSA الحر:

يتواجد الـPSA الحر بعدة أشكال جزيئية هي: i-PSA وهو غير فعال أنزيمياً enzymatically inactive، B-PSA اختصاراً للـPSA الحميد BPHrelated PSA والذي يتواجد بتركيز أكبر عند مرضى تضخم البروستاتة الحميد منه عند الرجال السليمين (79). (الشكل 15)



الشكل 15: مشتقات الـ PSA الحر (11)

الشكل الجزيئي الثالث هو pro PSA اختصاراً لطليعة الـ PSA. حيث أنه مثل العديد من بروتيازات السيرين، يتم ترجمة الـ PSA بشكل غير فعال يحوي 7 حموض أمينية زائدة على N-terminal من تركيب الـ PSA. ومن ثم ينشطر إلى عدة أشكال. وقد أظهرت عدة دراسات أن تراكيزه ترتفع عند مرضى السرطان، وأنه من الممكن الاستفادة من نسبة (pro PSA to free PSA ratio) للمساعدة في التمييز بين الحالات الحميدة والسرطانية. (87)

5-2-3-5 PSA المعقد (cPSA):

يتواجد الـ PSA في الدوران بشكل معقدات مع مثبطات البروتياز مثل α_1 -antichymotrypsin (PSA-ACT) و α_2 -macroglobulin (PSA-A2M) و α_1 -Protease Inhibitor (API-PSA) فيصبح معقد غير فعال أنزيمياً. وقد تساعد النسبة cPSA:tPSA على التمييز بين الورم السرطاني والحميد مما يعزز من نوعية اختبار معايرة الـ PSA وبالتالي يخفض عدد الخزعات غير الضرورية. ولكن توضح بعض الدراسات أن نسبة %f-PSA تبقى أفضل من معايرة الـ PSA المعقد. مع العلم أن الاختبار يقيس كلاً من ACT-PSA و API-PSA من دون المعقد A2M-PSA. (88).

5 - 4 - التشخيص التفريقي

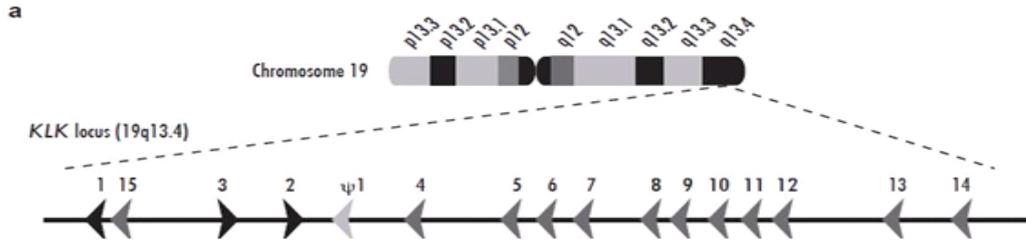
يعد التمييز بين فرط تنسج غدة البروستاتة وبين سرطان البروستاتة التحدي الأساسي الذي يواجهه الطبيب. عند المرضى الذين تظهر لديهم الأعراض السريرية، يكون التشخيص غالباً

هو فرط تنسج بروتستاتة حميد وليس سرطان بروتستاتة عندما يعاني المرضى من أعراض بولية انسدادية مثل تكرار التبول frequency، التردد في التبول hesitancy، جريان بولي ضعيف، لأن السرطان في هذه الحالة لايسبب أعراض لأنه بمراحله الأولى (T1 and T2) يكون لاعرضي غالباً (طبعاً يمكن أن تكون نسبة قليلة منهم مصابة بسرطان البروستاتة ويكتشفون ذلك بالصدفة لأن معظم الذين يراجعون الطبيب بأعراض بولية سفلية يخضعون لفحص المس الشرجي ويجرى لهم معايرة PSA). أي يمكن القول إنه غالباً ما يكون فرط تنسج البروستاتة الحميد هو السبب لظهور أعراض الإصابة في السبيل البولي السفلي وليس السرطان. مع العلم أنه لا يمكن للطبيب الاعتماد على الأعراض البولية أبدأ ليشخص السرطان أو فرط التنسج الحميد بصورة أكيدة(43)

أما في حالة ارتفاع قيمة PSA دون ظهور أعراض سريرية فلا بد من إحالة المريض إلى إجراء الخزعة من أجل تأكيد إصابته بالسرطان أو BPH. مع الإشارة إلى أن PSA لايميز بين السرطان في مراحله الأولى وبين التضخم من جهة، كما أنه لا يميز بين السرطان العدوانى والبطيء التطور من جهة أخرى. ولم تؤدي إضافة معايرة Free- PSA/PSA ratio إلى تحسن ملحوظ في نوعية الاختبار إلا بحالات محددة. (9)وكما ذكرنا فإن هذه النوعية المنخفضة تسبب إحالة عدد من المرضى إلى خزعة بروتستات غير ضرورية، من هنا تتبغ أهمية البحث عن واصمات أخرى تساهم في زيادة نوعية برنامج التحري المطبق حالياً. (4)

6- عائلة الكاليكيرين *Kallikerin family*:

تمثل الببتيدازات المرتبطة بالكاليكيرين زميرة subgroup من عائلة بروتيازات السيرين، وتتضمن 15 عضو. تتوضع جيناتها على الصبغي 19 على q13.4 بشكل ترادفي tandem من القسم المركزي centromere (KLK1, KLK15, KLK3, KLK2) إلى القسم الطرفي telomere (KLK4-KLK14) (الشكل 16). وتخضع بشكل أساسي إلى التنظيم الهرموني الستيروئيدي. (23)



الشكل 16: جينة KLK وتوضعها على الصبغي 19. HEKIM AND AL. 2012.

أول الكاليكيرينات التي تم دراستها هي الثلاثة الأوائل ذكرها ومن ثم تم دراسة بقية الأعضاء الإثني عشر. وكان أولها hK1 الذي يتواجد بتراكيز عالية في البنكرياس (باليونانية kallikreas) ومن هنا تم اشتقاق الاسم. (89)

يتم انتساخ transcription الكاليكيرينات بشكل طلائع أنزيمات proenzymes مع ببتيدي إشعاري signal peptide الذي ينشطر قبل الانتقال من الشبكة الهيولية الباطنة endoplasmic reticulum إلى الحبيبات الإفرازية. كما أنها تضم بين 3 إلى 37 حمض أميني تشكل ببتيديات تفعيل أو طلائع ببتيديات pro-peptides تنتهي بالأرجنين أو باللايزين. وهذا مايشير إلى أن مولدات الأنزيمات zymogens تتفعل بواسطة أنزيمات لديها نوعية مشابهة للتريبسين trypsin-like specificity. (90)

أي أن البروتينات تكون بشكل pre(i)-pro(ii)- enzyme(iii) مما يتطلب تفعيلها لتصبح فعالة أنزيمياً. (91)

وتترافق زيادة الفعالية الأنزيمية الحالة للبروتين التي تتمتع بها البروتيازات بعدة أمراض من أهمها السرطانات. لذلك تشكل أهداف دوائية محتملة للعلاج. (92)

تفعل الكاليكيرينات بعضها بعضاً كما تتفعل بعدة أنزيمات مثل البلاسين واليوروكيناز والثرومبين والعامل العاشر المفعّل factor Xa والتريپسين. يقوم hK2 بشطر ببتيادات التفعيل لكل من proPSA و prohK2 فيفعل ذاته والـPSA. ويلاحظ أن فكرة أن عدة كاليكيرينات تكون ركائز لغيرها من الكاليكيرينات وتشارك في التعبير عنها في بعض الأنسجة مثل البروستاتة والجلد توحى بإمكانية وجود ما يمكن تسميته بشلال تفعيل الكاليكيرين kallikrein activation cascade (90).

لا تكون غالبية الكاليكيرينات نوعية لعضو أو نسيج معين بل يتم التعبير عنها في عدة أعضاء مثل CNS والجلد والثدي والغدد اللعابية (23). كما تتواجد في المفرزات الغدية مثل حليب الثدي والسائل المنوي وغيرها من السوائل الحيوية كالدّم والبول. (91). إن التعبير عنها في هذا العدد الكبير من الأنسجة يشير إلى الأدوار الهامة في عدد من الآليات الفيزيولوجية والإمراضية (93)

يلخص الجدول 6 توزع الكاليكيرينات المتنوع في أعضاء الجسم المختلفة. ونوع الخبائث التي يمكن أن يستعمل فيه الكاليكيرين كمعلم سرطاني. (91)

من بين هذه الكاليكيرينات يتم التعبير عن KLK2 و KLK3 و KLK4 بصورة أساسية في الأنسجة البروستاتية وتخضع للتنظيم الأندروجيني. (11)

الجدول 6: توزع ووظائف عائلة الكاليكيرينات (91)

Tissue Kallikrein	Tissue expression
KLK1	prostate, pancreas, kidney
KLK2	prostate
KLK3	breast, prostate
KLK4	CNS, adrenal, enamel of teeth, prostate.
KLK5	breast, skin, kidney, salivary glands
KLK6	CNS
KLK7	Arteries, colon, skin, Ovary, liver, kidney

KLK8	Breast, CNS, skin, kidney, salivary glands
KLK9	CNS, skin, ovary, prostate, thyroid
KLK10	Breast, kidney, ovary, prostate
KLK11	Breast, CNS, skin, adipose tissue, kidney, prostate
KLK12	Intestine, prostate, salivary glands, bone
KLK13	Kidney, salivary glands
KLK14	Breast, CNS, Kidney, prostate, bone
KLK15	Prostate, colon, thyroid

6- 1- كالكيرين 2 [hK2 (human Kallikrein 2)].

هو سيرين بروتياز وزنه الجزيئي 28 kDa، يُنتج من الخلايا الظهارية البروستاتية ويُفرز عبر لمعة البروستاتة إلى السائل المنوي. (90)

يتشارك كل من PSA و hK2 بأعلى نسبة تماثل في عائلة الكالكيرينات، حيث يتماثلان بنسبة 80% على مستوى الـ DNA وبنسبة 78% على مستوى الحموض الأمينية. (94)

ولكن رغم نسبة التماثل العالية هذه إلا أن hK2 يملك نوعية مشابهة للتريبسين أعلى بـ 20.000 مرة من فعالية الـ PSA الأنزيمية. تتواجد الـ hK2 بتركيز مرتفعة في البلازما المنوية، كما يتواجد أيضاً بتركيز أقل في العصارة الخلوية الثديية breast cytosol وسائل الكيسة الثديية breast cyst fluid واللغاب والبول والبلازما.

يلعب hK2 دوراً مهماً في إماعة أو تسييل السائل المنوي عبر تفعيل الـ PSA (وذلك بتفعيل proPSA) وعبر هضم semenogelins، على الرغم من أن كفاءته الحالة للبروتين هي أقل بكثير من كفاءة الـ PSA وتكون التراكيز المصلية للـ hK2 أقل بكثير من التراكيز المصلية للـ PSA، حيث تتراوح بين 0 – 1% من تراكيز PSA. (81)

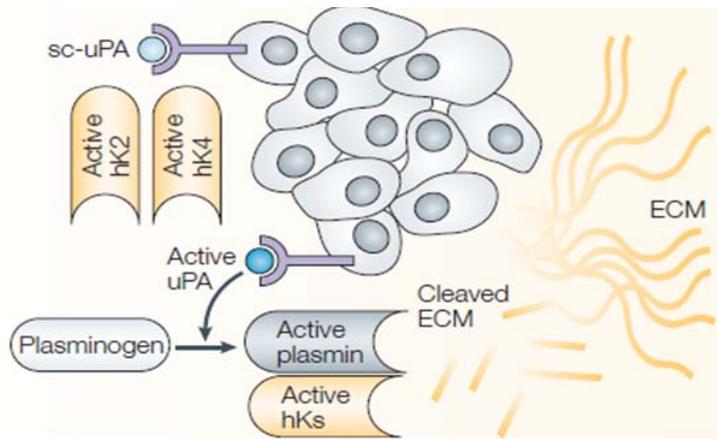
يتواجد الـ hK2 بعدة أشكال جزيئية مماثلاً بذلك الـ PSA، بشكله الحر أو بشكل معقدات في الدوران مع عدة مثبطات بروتياز من أهمها a2-antiplasmin و antithrombin III

و C1-inactivator و plasminogen activator inhibitor-1 و A2M . يشكل Free hK2 أو الحر النسبة الأكبر، بينما يشكل المعقد ACT-hK2 نسبة 4- 19 % من نسبة hK2 الكلي. Error! Reference source not found. وين الشكل؟؟؟؟ ولوحظ ن مولد الأنزيم zymogen (prohK2) يتواجد في البلازما ويزداد في الأمراض البروستاتية (88)

كما يشكل معقده مع مثبط البروتياز 6 (PI-6) نسبته 10% من hK2 الكلي في الأنسجة البروستاتية ويرتفع في أورام البروستاتية. (95)

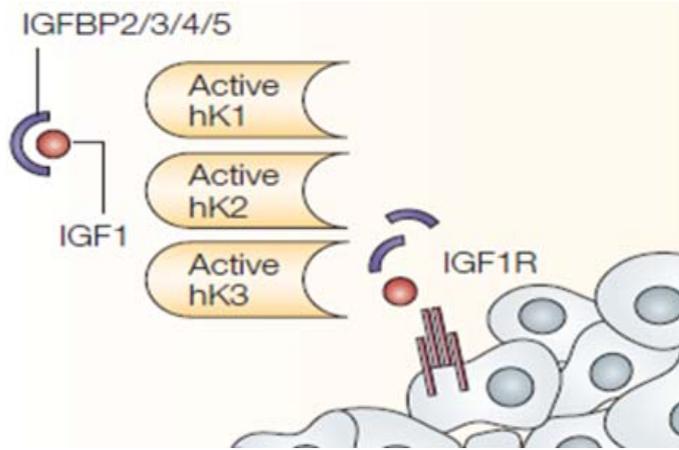
6- 2- 2- دور hK2 في التسرطن:

ركزت عدة دراسات على إمكانية وجود علاقة بين فعالية كل من PSA و hK2 وبين غزو ونمو سرطان البروستاتية. حيث أن قدرة بروتيازات السيرين على شطر السيمينوجيلين semenogelin والفيبرونيكتين fibronectin في السائل المنوي يمكن أن تعزز فرضية أن هذه الأنزيمات قادرة على تحطيم بنى البروتينات خارج الخلية. (الشكل 17). وبالإضافة إلى تحطيم الأنسجة المحيطة، لوحظ أن فعالية PSA و hK2 يمكن أن تحرض بشكل مباشر نمو الخلايا السرطانية، حيث بينت الدراسات أن عائلة الكاليكيرينات تملك القدرة على شطر بروتينات عامل النمو المشابه للإنسولين insulin-like growth factor مما يؤدي إلى نمو في خلايا سرطان البروستاتية. (91)



الشكل 17: تحطيم hK2 البنى خارج الخلية . . (96).

حيث يقوم hk2 بشطر البروتين الرابط لعامل النمو المشابه للأنسولين 3 Insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) وهو يشكل ركيزة مهمة للـhk2 والـPSA. يؤدي هذا التحلل البروتيني للـIGFBP-3 إلى زيادة التوافر الحيوي لعامل النمو المشابه للأنسولين 1 (IGF-I) الذي يملك خواص promototic (مفعلة للانقسام أو مبسر) ومضادة للاستماتة antiapoptotic على الخلايا الطبيعية والتممايزة (الشكل 18). (90).



الشكل 18: شطر hk2 البروتينات الرابطة لعامل النمو المشابه للأنسولين. . (96)

ويمتلك hk2 بالإضافة إلى قدرته على تفعيل PSA القدرة على تفعيل مفعل البلاسمينوجين من نوع اليوروكيناز urokinase type plasminogen activator (uPA) وتثبيط مفعل البلاسمينوجين-1 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) وهذا يوحي بإمكانية لعب دور في تطور الورم وتشكيل النقائل، لذلك أشارت الدراسات إلى أن تثبيط فعالية hk2 بواسطة ببتيدات نوعية ترتبط بالموقع الفعال من الأنزيم active Site (طوله من 10 إلى 11 حمض أميني) ممكن أن تخفف من سرعة انتشار الورم. ولأن افرازه يكون شبه نوعي في البروستاتة لذلك يكون تثبيط فعاليته بأقل تأثيرات جانبية ممكنة خارج غدة البروستاتة. (90)

6-2-3- الحسنتات التشخيصية للـhk2 :Diagnostic advances of HK2

إن النوعية المنخفضة لاختبار PSA تفرض البحث عن مشعرات أخرى جديدة تكون أكثر دقة وتساهم في خفض عدد الخزعات السلبية (23) كما أن إمكانية معايرة عدة أشكال

جزئية من البروتين في الدوران أو الخزعات بدقة وحساسية قد ساعدت في إيجاد عدة مشعرات مهمة في الكشف عن السرطان أو في انتكاسه. (91)

يحتل hK2 الأهمية الكبرى في عائلة الكالبيكرينات لأن تراكيزه تكون مرتفعة بشكل ملحوظ عند الرجال المصابين بسرطان البروستاتة مقارنة بالرجال غير المصابين به. (11)، حيث أنه يحدث زيادة تعبير عن hK2 في حالة التسرطن، أي أن التعبير يزداد تدريجياً من النسيج الظهاري السليم إلى تراكيز أعلى في النسيج المتسرطن (97) يتسرب الـhK2 من الخلايا البروستاتية إلى الدوران عندما يتم تشويه بنية هذه الخلايا. وفي حالة سرطان البروستاتة يزداد تعبير الأنسجة عن hK2 كلما ازدادت درجة التسرطن، كما تترافق التراكيز العالية منه في الدوران مع إنذار سيء. لذلك من الممكن أن تحسن معايرة تركيز hK2 بالمشاركة مع PSA عملية تشخيص سرطان البروستاتة وأن تساعد أيضاً في تمييز سرطان البروستاتة المحدود بالغدة أو الممتد إلى أعضاء أخرى. (90) كما يزداد إنتاجه في حالات سرطانات البروستاتة القليلة التمايز على عكس الـPSA الذي ينخفض إنتاجه في هذه الحالات. (81)

وقد بينت عدة دراسات أن نسبة hK2 على PSA الحر (hK2/fPSA) سواء بمفردها أو بالمشاركة مع النسبة المئوية للـPSA الحر fPSA % تساهم في التمييز بين مرضى سرطان البروستاتة ومرضى تضخم البروستاتة الحميد خاصة في مجال الـPSA بين 4 – 10 نانوغرام/مل. وأوضحت دراسات أخرى أن قيم hK2 يمكن أن تميز بين أورام الدرجات العالية الخطورة high grade وأورام الدرجات المنخفضة الخطورة low grade. (9), (86)

ثانياً - الدراسة العملية

1- هدف الدراسة Aim of study

إن الدور الذي يلعبه كلاً من PSA و Free-PSA في الكشف المبكر عن سرطان البروستاتة مهم جداً، ولكن النوعية المنخفضة مازالت تعيق التشخيص المبكر وتسبب إخضاع عدد من المرضى لخزعة بروستاتة غير ضرورية بما يشمل ذلك من هدر للمال والجهد والوقت. وقد برزت مؤخراً أهمية عدة مشعرات يمكن أن تساهم مع PSA و Free-PSA في دعم التشخيص المبكر لسرطان البروستاتة ومنها hK2.

لذلك يهدف هذا البحث إلى:

- تقييم قدرة hK2 على التمييز بين سرطان البروستاتة وتضخم الموثة الحميد.
- تقدير القيمة التشخيصية للواصمات الثلاثة PSA و Free-PSA و hK2 بحساب الحساسية والنوعية.
- تقييم إمكانية الاعتماد على قيم كل من PSA و Free-PSA و hK2 للتمييز بين سرطان البروستاتة وفرط تنسج البروستاتة الحميد وبالتالي تقليل عدد المرضى الخاضعين لخزعة بروستاتة غير ضرورية.

تصميم الدراسة

- دراسة استيعادية Retrospective Study
- دراسة استباقية مقطعية متصالبة Prospective cross-sectional study

2 - المواد والطرق Materials and Methods

أولاً: الدراسة الاستيعادية The Retrospective Study

1.2 - مجموعات الدراسة Study groups

شملت الدراسة الاستيعادية مراجعة سجلات المرضى المقبولين في مشفى البيروني الجامعي في دمشق لمدة أربع سنوات في الفترة الواقعة بين 01-01-2009 و 12-29-2012 والذين تمت إحالتهم إلى قسم التشريح المرضي وأخذ خزعة لدراستها بسبب وجود شك مبدئي لدى الطبيب الفاحص بتسرطن في غدة البروستاتة. وذلك وفق المعايير التالية: PSA- أكبر من 4 ng/ml مع/بدون fPSA % أقل من 16% مع/بدون DRE غير طبيعي.

وقد شملت المعلومات التالية: اسم المريض والتاريخ والتشخيص ودرجة غليسون في حالة الورم السرطاني.

2.2 - النتائج Results:

بلغ عدد المرضى المشمولين في الدراسة 406 مريض تمت إحالتهم إلى قسم التشريح المرضي، وجد من بينهم 237 مريض بسرطان البروستاتة و166 مريض بتضخم البروستاتة الحميد و3 حالات لم تُقَيَّم (خزعات صغيرة تتضمن نسيج بروتاتني شحمي دون غدد للتقييم).

أي تكون النسبة المئوية 58.37% سرطاني و40.88% حميد. الجدول 7

الجدول 7: عدد المرضى والنسب المئوية للحالات المدروسة

مجموع العينات	دون تقييم	البروستاتة	تضخم الحميد	سرطان البروستاتة	
406	3	166		237	عدد المرضى
100%	0.73%	40.88%		58.37%	النسبة المئوية

ثانياً: الدراسة الاستباقية المقطعية المتصالبة - The prospective cross-sectional study

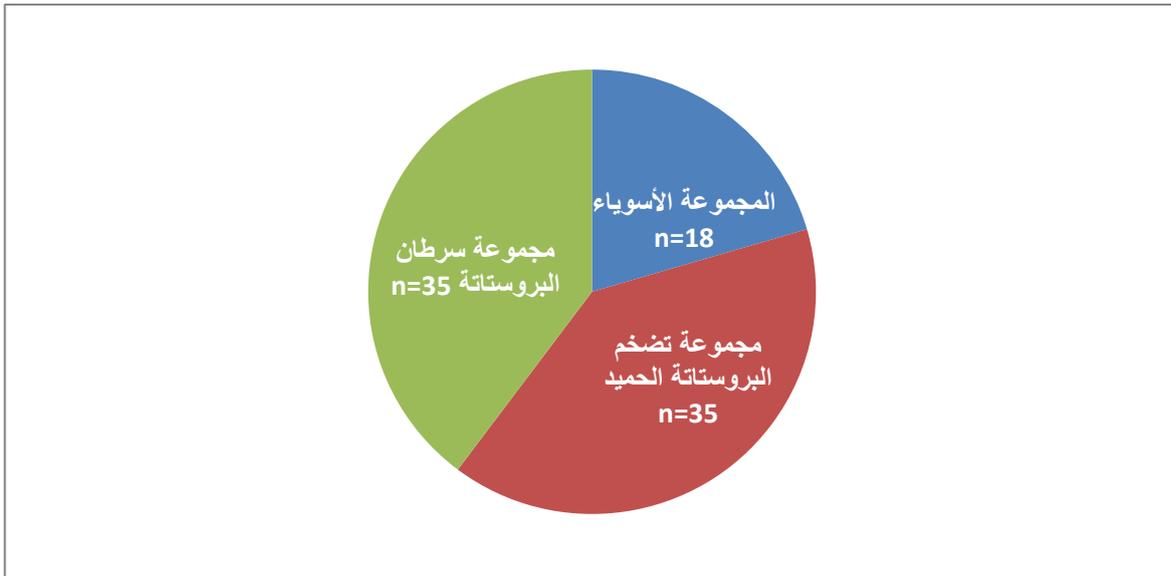
1.2 - مجموعات الدراسة Study groups

شملت الدراسة 88 رجلاً (تراوحت أعمارهم بين 42 و85 سنة).
جُمعت العينات المرضية في الفترة بين تموز عام 2011 وأذار عام 2013 من المشافي التالية:

- مشفى المواساة الجامعي
 - مشفى البيروني الجامعي
 - مشفى الكلية - مجمع ابن النفيس.
- وجمعت العينات السوية من مشفى المواساة الجامعي.

وزعت المجموعات وفق ما يلي:

- مجموعة الأسوياء (18 عينة)
- مجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد (35 عينة)
- مجموعة مرضى سرطان البروستاتة (35 عينة). (الشكل 19)



الشكل 19: توزيع مجموعات الدراسة

معايير انتقاء العينات السوية:

جمعت العينات السوية (عدد العينات 18 شخصاً) من أشخاص مراجعين لمشفى المواساة الجامعي، قسم الأمراض العينية. تتراوح أعمارهم بين 42- 85 سنة، كلهم من الرجال. وتم الجمع وفق المعايير التالية:

- ليس لديه أعراض أو أمراض بولية.
- لم يسبق أن خضع لأي جراحة عامة.
- تم معايرة قيمة PSA لديه وهي أقل من 2 نانوغرام/مل.

معايير انتقاء العينات المرضية:

جمعت العينات المرضية (عدد العينات 70 مريض) من أشخاص مراجعين للعيادة البولية في مشفى المواساة الجامعي ومشفى البيروني الجامعي ومشفى الكلية - مجمع ابن النفيس. تتراوح أعمارهم بين 45 و83 سنة، كلهم من الرجال. يشكو المرضى من أعراض بولية سفلية. طلب الطبيب الفاحص إجراء معايرة لقيمة PSA الدموية ثم أجرى فحص DRE.

وتم أخذ العينات من المرضى وفق أحد المعايير التالية Inclusion Criteria:

- قيمة PSA أعلى من 4 نانوغرام/مل.
- شذوذ أو قساوة أثناء فحص DRE.
- نتيجة التشريح المرضي أظهرت الإصابة بـ BPH أو PCa.

بينما تم استبعاد المرضى وفق المعايير التالية Exclusion Criteria:

- المصابين بسرطان سابقاً.
- الذين أخذ منهم خزعة من غدة البروستاتة خلال شهرين ماضيين.
- الذين يخضعون للمعالجة (الكيميائية أو الإشعاعية). (98)

استمارة جمع العينات من المرضى:

وقد سّجّلت البيانات للمرضى جميعهم في بطاقات استبيان موضحة كالتالي:

جامعة دمشق- كلية الصيدلة

استمارة جمع العينات من المرضى

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في التشخيص المخبري بعنوان:

دور Humain Kallikerein2 في الكشف عن سرطان البروستات ومقارنته مع

واسمات تشخيصية أخرى

إشراف: أ.د. سحر الفاهوم

مشاركة: أ.د. إميل شاهين

إعداد الصيدلانية: دالا- ماريا بشور

المعلومات الشخصية:

الاسم: العمر:

السكن: الاتصال:

المعلومات التشخيصية:

وجود قصة عائلية:

التشخيص: بالاعتماد على:

الزرعة: النتيجة: تاريخها:

PSA: القيمة: تاريخه:

DRE: النتيجة: تاريخه:

المعالجة الكيميائية:

المعالجة الجراحية:

ملاحظات:

معلومات الطبيب والمشفى:

اسم الطبيب المعالج: الاختصاص:

المشفى/العيادة:

تاريخ زيارة العيادة:

اسم المريض وتوقيعه

2-2. الاعتيان Sampling

تم جمع عينات الدم ببزل الوريد لكل من المرضى والأسوياء على أنبوب جاف، ثم فصل المصل بالتثقيف خلال ساعة من الاعتيان للسماح بالتخثر الكامل بسرعة $1000 \times g$ لمدة 10 دقائق بدرجة حرارة الغرفة في المنبذة، ثم وزع المصل في ثلاثة أنابيب ابيندروف وتم حفظ الأنابيب في المجمدة الموجودة في كلية الصيدلة- جامعة دمشق بدرجة حرارة - 80 درجة مئوية حتى وقت المقايسة، وبناء على نتائج التشريح المرضي جرى تقسيم العينات المحفوظة وفقاً لمجموعات الدراسة.

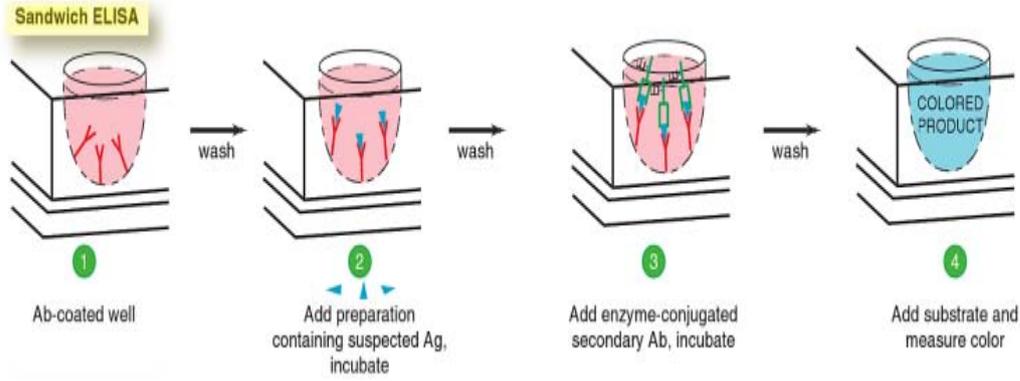
3-2. الطرق المستخدمة Used Methods

2-3-1. طريقة المقايسة

جرت مقايسة المشعرات الثلاثة PSA و Free-PSA و hK2 بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)، حيث جرت مقايسة مستويات الـ PSA و Free-PSA باستخدام عتائد ELISA Kit المصنعة من قبل شركة R&D البريطانية، و جرت مقايسة مستويات الـ hK2 باستخدام عتيدة ELISA Kit المصنعة من قبل شركة USCNK الصينية.

2-3-2- مبدأ المقايسة Test principle

تعتمد على مبدأ الساندويتش حيث تكون أضداد وحيدة النسيلة مثبتة في آبار المرحلة الصلبة موجهة مباشرة نحو المحددات المستضدية epitope للجزيء المراد مقايسته. تتم إضافة الكمية المحدد من العينة المصلية فيرتبط الجزيء المراد مقايسته بأضداده، ثم تتم إضافة أضداد الجزيء المراد مقايسته المقترنة بالبيوتين biotin-conjugated antibody، و ثم محلول بيروكسيداز فجل الخيل المقترن بالأفيدين avidin conjugated to Horseradish peroxidase (HRP)، ثم الركازة TMB فيحدث التفاعل اللوني. وبعد إيقاف التفاعل بإضافة محلول حمض الكبريت تتم قراءة الإشارة الناتجة عن التفاعل التي تتناسب شدتها طردياً مع تركيز الجزيء المراد مقايسته في العينة المصلية. كما يوضح الشكل 20



الشكل 20: خطوات تفاعل شطيرة الإليزا Sandwich Elisa. ELGERT, 2009

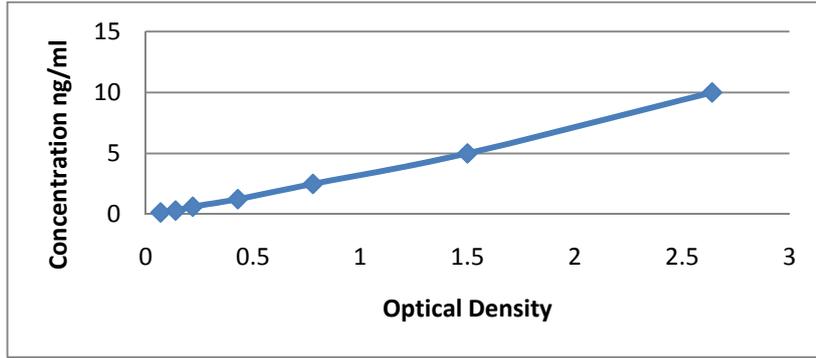
4-2. التحليل الإحصائي Statistical analysis

- جرى التعبير عن القيم بالمتوسط الحسابي والانحراف المعياري والوسيط ومجال القيم لكل مجموعة.
- أعتمد اختبار T-Student لتحديد ما إذا كان الفارق بين المتوسطات ناجماً عن المصادفة أم حقيقياً، حيث اعتمدت $P < 0.05$ كقيمة يعتد بها إحصائياً،
- اعتمدت المساحة تحت منحنى ROC (AUC) لتحديد القيمة التشخيصية للمعالم المدروسة، تم إنشاء منحنى ROC بحساب الحساسية والنوعية لكل قيمة من القيم، ثم يتم تمثيل الناتج بيانياً حيث يمثل المحور Y: الحساسية (الإيجابيات الحقيقية)، ويمثل المحور X-1 النوعية (السلبيات الحقيقية)، وتكون القيمة التشخيصية للمعلم أفضل كلما كان المنحنى الناتج متجهاً نحو الأعلى واليسار، حيث تكون الحساسية والنوعية مرتفعتين.
- جرت الدراسة الإحصائية اعتماداً على برنامجي SPSS و Microsoft Excel 2007.

3- النتائج Results

3-1. تعيين قيم PSA المصلية لدى أفراد الدراسة

- جرى حساب قيمة تراكيز PSA في العينات المدروسة من خلال رسم المنحنى الذي يمثل العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيانية لـ PSA، وهو منحنى جرى رسمه بست نقاط تمثل تلك العلاقة كما هو موضح في الشكل 21



الشكل 21: منحنى العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيانية لـ PSA

3-1-1. تعيين قيم الـ PSA المصلية لدى مجموعة الأسوياء

جرت مقايضة PSA لدى مجموعة الأسوياء فوجد أنها تتراوح بين 0.18 – 1.9 ng/ml، المتوسط 1.07 ng/ml، الانحراف المعياري 0.5 ng/ml، الوسيط 1.08 ng/ml.

3-1-2. تعيين قيم الـ PSA المصلية لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد

جرت مقايضة PSA لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد فوجد أنها تتراوح بين 1.69 – 41.17 ng/ml، المتوسط الحسابي 12.29 ng/ml، الانحراف المعياري 6.97 ng/ml، الوسيط 8.56 ng/ml.

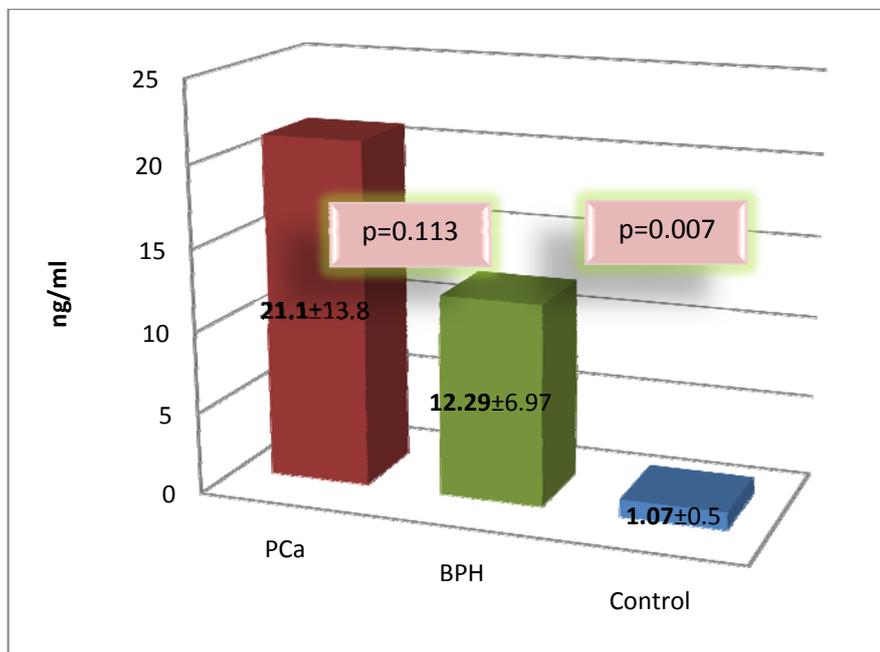
3-1-3. تعيين قيم الـ PSA المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة

جرت مقايضة PSA لدى مرضى سرطان البروستاتة فوجد أنها تتراوح بين 3.71 – 146.35 ng/ml، المتوسط الحسابي 21.1 ng/ml، الانحراف المعياري 13.87 ng/ml، الوسيط 10.34 ng/ml. والقيم ملخصة في الجدول 8.

الجدول 8 : قيم PSA لدى مجموعات الدراسة.

	PCa (n=35)	BPH (n=35)	Controls (n=18)
	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)
PSA, ng/ml	21.1±13.87 (3.71-146.35)	12.29±6.97 (1.69-41.17)	1.07±0.5 (0.18-1.9)

بتطبيق اختبار T-Student وجد فرق يعدت به إحصائياً ($P=0.007$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد والأسوياء معاً، بينما لم يوجد فرق يعدت به إحصائياً ($P=0.113$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد. الشكل 22



الشكل 22: قيم PSA المصلية لدى مجموعات الدراسة المختلفة

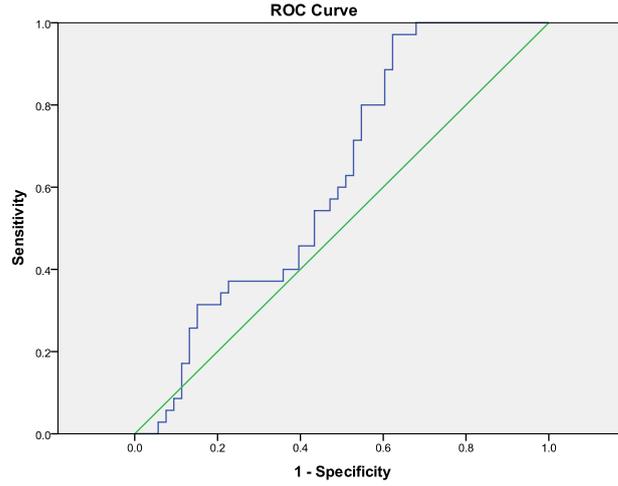
3-1-4 حساسية و نوعية مستويات PSA المصلية في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة

لدى دراسة حساسية و نوعية مستويات PSA المصلية في تقييم سرطان البروستاتة وتفريقه عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية Cut-off، حصلنا على قيم مختلفة للحساسية والنوعية عند هذه القيم القطعية المختلفة موضحة في الجدول 8.

الجدول 8: حساسية و نوعية مستويات PSA المصلية في تفريق مرضى PCa عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية

القيمة الحدية	3.33	4.10	5.72	7.27	9.71
الحساسية	100%	97%	91%	80%	60%
النوعية	41.50%	43.39%	50.94%	60.37%	73.58%

نحصل عند القيمة الحدية 4.1 ng/mL على نوعية تبلغ 43.39% في تفريق مرضى PCa عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ 97% ووفقاً لدراستنا يمثل هذا التركيز القيمة التي يمكن في التراكيز الأقل منها نفي سرطان البروستاتة (السلبية الحقيقية = 56.6%)، وبلغت المساحة تحت المنحني (AUC:0.673, 95% (CI, 0.604-0.740) (الشكل 23)

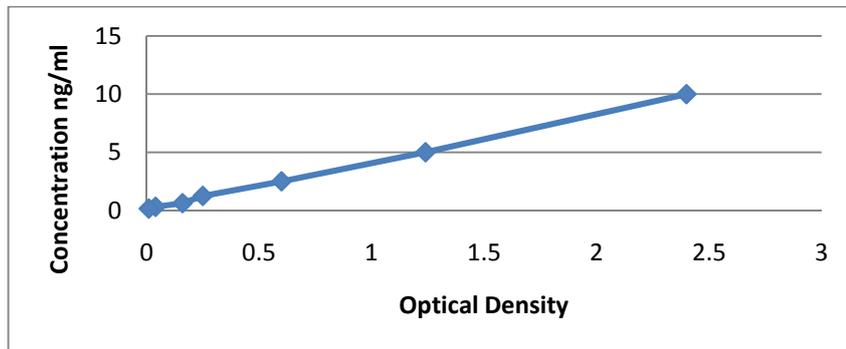


الشكل 23: حساسية ونوعية مستويات PSA المصلية في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة

3-2- تعيين قيم Free-PSA المصلية لدى أفراد الدراسة

جرى حساب قيمة تراكيز Free-PSA في العينات المدروسة من خلال رسم المنحني الذي يمثل العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيارية لـ Free-PSA ، وهو منحني جرى رسمه بست نقاط تمثل تلك العلاقة كما هو موضح في

الشكل 44



الشكل 24: منحني العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيارية لـ Free-PSA

3-2-1- تعيين قيم الـ Free-PSA المصلية لدى مجموعة الأسوياء

جرت مقايسة Free-PSA لدى مجموعة الأسوياء فوجد أنها تتراوح بين 0.57 – 12.33 ng/ml، المتوسط 5.35 ng/ml، الإنحراف المعياري 3.93 ng/ml، الوسيط 3.25 ng/ml.

3-2-2- تعيين قيم الـ Free-PSA المصلية لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد

جرت مقايسة Free-PSA لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد فوجد أنها تتراوح بين 1.05 – 2.91 ng/ml، المتوسط الحسابي 1.42 ng/ml، الإنحراف المعياري 0.37 ng/ml، الوسيط 1.28 ng/ml .

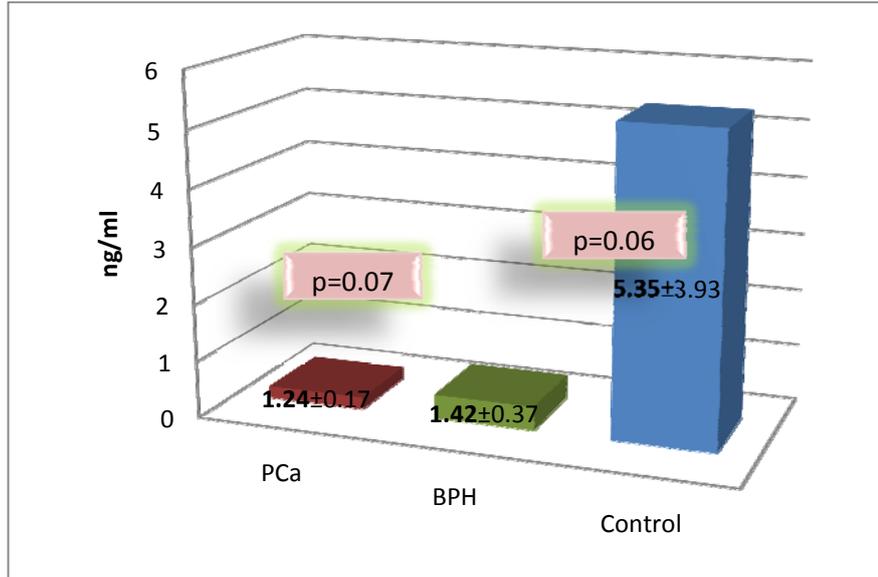
3-2-3- تعيين قيم الـ Free-PSA المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة

جرت مقايسة Free-PSA لدى مرضى سرطان البروستاتة فوجد أنها تتراوح بين 1.01 – 1.76 ng/ml، المتوسط الحسابي 1.24 ng/ml، الإنحراف المعياري 0.17 ng/ml، الوسيط 1.20 ng/ml . والقيم ملخصة في الجدول 9.

الجدول 9 : قيم fPSA لدى مجموعات الدراسة.

	PCa (n=35)	BPH (n=35)	Controls (n=18)
	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)
fPSA, ng/ml	1.24±0.17 (1.01-1.76)	1.42±0.37 (1.05-2.91)	5.35±3.39 (0.57-12.33)

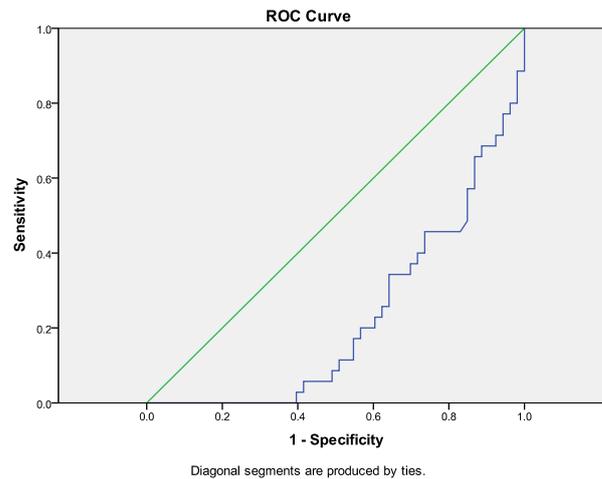
بتطبيق اختبار T-Student لم يوجد فرق يعند به إحصائياً (P=0.06) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد والأسوياء معاً، وكذلك لم يوجد فرق يعند به إحصائياً (P=0.07) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد. الشكل 25



الشكل 25: قيم Free-PSA المصلية لدى مجموعات الدراسة المختلفة

4-2-3 حساسية و نوعية مستويات Free-PSA المصلية في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة

لدى دراسة حساسية و نوعية مستويات Free-PSA المصلية في تقييم سرطان البروستاتة وتفريقه عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية Cut-off، بلغت المساحة تحت المنحني 0.226 وهي قيمة منخفضة لاتعطي دلالة إحصائية ذو قيمة في تحديد حساسية ونوعية الاختبار عند عدة قيم حدية. (الشكل 26)



الشكل 26: حساسية و نوعية مستويات Free-PSA المصلية في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة

3-3-3- تعيين قيم f-PSA % لدى أفراد الدراسة

جرى حساب قيم f-PSA % في العينات المدروسة من خلال المعادلة:

$$\%f\text{-PSA} = f\text{-PSA}/\text{PSA} \times 100$$

3-3-1- تعيين قيم الـ f-PSA % لدى مجموعة الأسوياء

جرى حساب قيم f-PSA % لدى مجموعة الأسوياء فوجدت أنها تتراوح بين – 19.06

% 87.38 المتوسط % 53.22، الإنحراف المعياري % 34.16، الوسيط %

.51.2

3-3-2- تعيين قيم الـ f-PSA % لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد

جرى حساب قيم f-PSA % لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد فوجدت أنها تتراوح

بين 2.55- 72.33 %، المتوسط الحسابي % 25.14، الإنحراف المعياري % 7.53،

الوسيط % 22.02 .

3-3-3- تعيين قيم الـ f-PSA % لدى مرضى سرطان البروستاتة

جرى حساب قيم f-PSA % لدى مرضى سرطان البروستاتة فوجدت أنها تتراوح بين

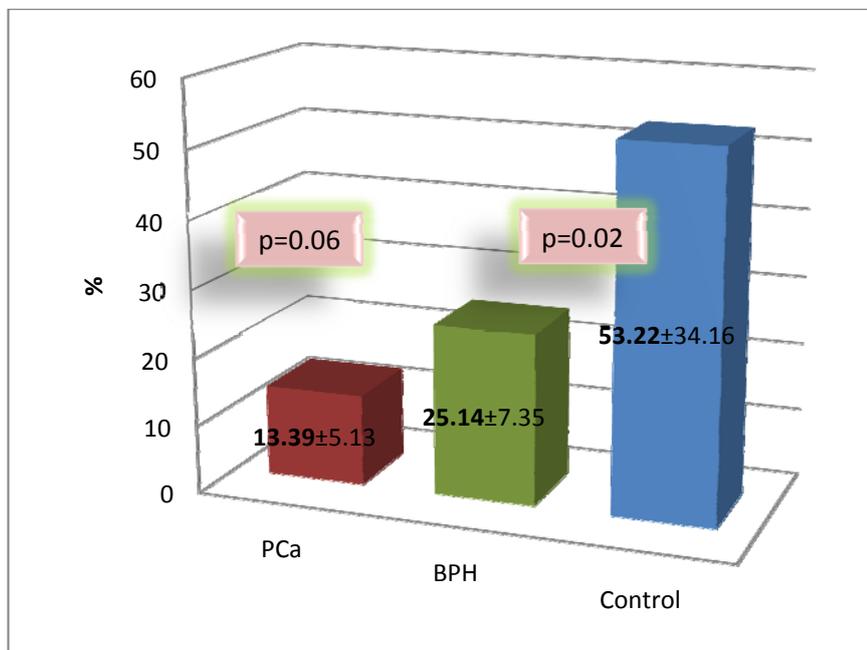
0.69 – 47.48 %، المتوسط الحسابي % 13.39، الإنحراف المعياري % 5.13،

الوسيط % 11.64 . والقيم ملخصة في الجدول 10.

الجدول 10 : قيم fPSA لدى مجموعات الدراسة.

	PCa (n=35)	BPH (n=35)	Controls (n=18)
	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)
fPSA/PSA ratio, %	13.39±5.13 (0.69-47.48)	25.14±7.53 (2.55-72.33)	53.22±34.16 (19.06-87.38)

بتطبيق اختبار T-Student وجد فرق يعد به إحصائياً ($P=0.02$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد والأسوياء معاً، بينما لم يوجد فرق يعد به إحصائياً ($P=0.06$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد. الشكل 27



الشكل 27: قيم f-PSA% لدى مجموعات الدراسة المختلفة

3-3-4 حساسية و نوعية قيم f-PSA% في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن

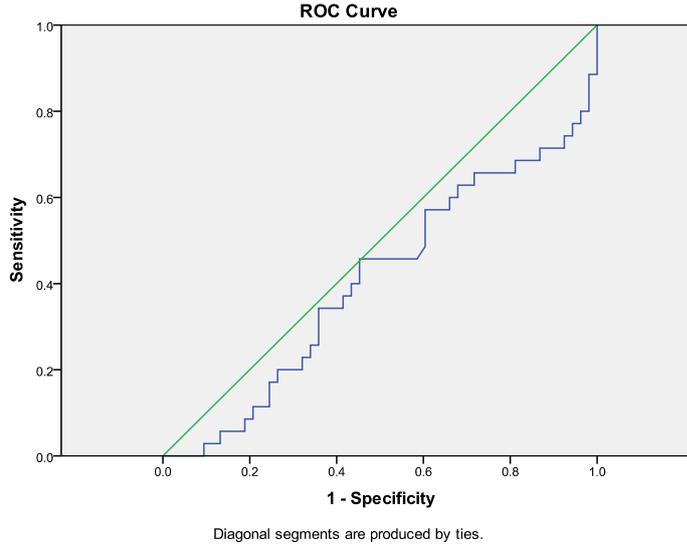
الحالات الشاهدة

لدى دراسة حساسية و نوعية قيم f-PSA% في تقييم سرطان البروستاتة وتفريقه عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية Cut-off، حصلنا على قيم مختلفة للحساسية والنوعية عند هذه القيم القطعية المختلفة موضحة في الجدول 9.

الجدول 9: حساسية و نوعية f-PSA% في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية

22.9	17.53	16.2	14.31	10.14	القيمة الحدية
45.70%	57.10%	60%	62.90%	68.60%	الحساسية
54.30%	42.90%	40%	37.10%	31.40%	النوعية

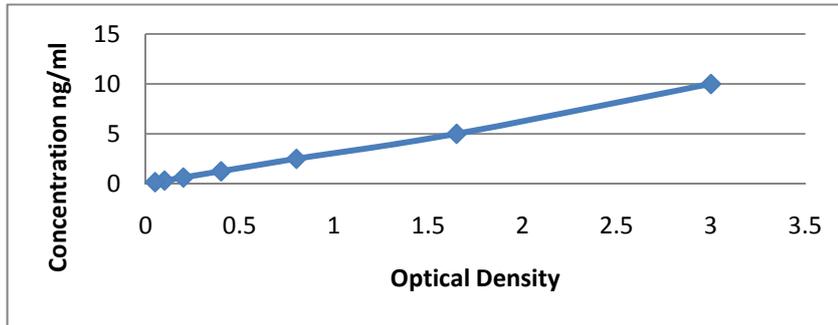
نحصل عند القيمة الحدية % 14.31 على نوعية تبلغ %37.1 في تفريق مرضى PCa عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ %62.9 ووفقاً لدراستنا يمثل هذا التركيز القيمة التي يمكن في التراكيز الأقل منها نفي سرطان البروستاتة (السلبية الحقيقية = %58.8)، وبلغت المساحة تحت المنحني (AUC:0.406, 95%) (الشكل28) (CI, 0.283-0.529)



الشكل 28: حساسية ونوعية مستويات %f-PSA في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة

4-3. تعيين قيم hK2 المصلية لدى أفراد الدراسة

جرى حساب قيمة تراكيز HK2 في العينات المدروسة من خلال رسم المنحني الذي يمثل العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيارية لـ hK2 ، وهو منحني جرى رسمه بست نقاط تمثل تلك العلاقة كما هو موضح في الشكل 29



الشكل 29: منحني العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيارية لـ HK2

3-4-1. تعيين قيم الـ HK2 المصلية لدى مجموعة الأسوياء

جرت مقايضة HK2 لدى مجموعة الأسوياء فوجد أنها تتراوح بين 0.005 – 0.042 ng/ml، المتوسط 0.021 ng/ml، الإنحراف المعياري 0.007 ng/ml، الوسيط 0.006 ng/ml.

3-4-2. تعيين قيم الـ HK2 المصلية لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد

جرت مقايضة HK2 لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد فوجدت أنها تتراوح بين 0.04 – 2.42 ng/ml، المتوسط الحسابي 0.65 ng/ml، الإنحراف المعياري 0.35 ng/ml، الوسيط 0.32 ng/ml.

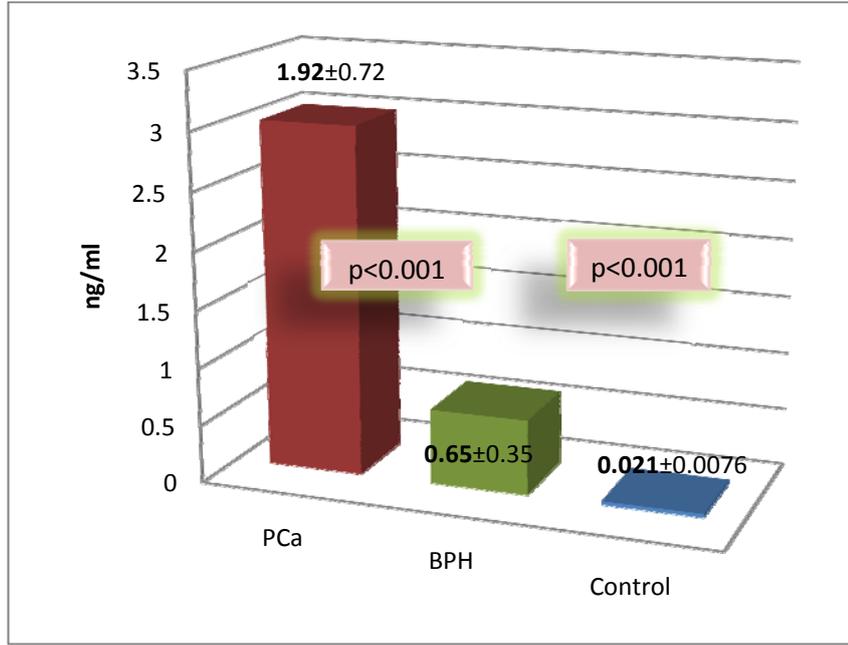
3-4-3. تعيين قيم الـ HK2 المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة

جرت مقايضة HK2 لدى مرضى سرطان البروستاتة فوجدت أنها تتراوح بين 0.1 – 8.55 ng/ml، المتوسط الحسابي 1.92 ng/ml، الإنحراف المعياري 0.72 ng/ml، الوسيط 0.61 ng/ml. والقيم ملخصة في الجدول 11.

الجدول 11 : قيم HK2 لدى مجموعات الدراسة.

	PCa (n=35)	BPH (n=35)	Controls (n=18)
	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)
hK2, ng/ml	1.92±0.72 (0.1-8.55)	0.65±0.35 (0.04-2.42)	0.021±0.007 (0.005-0.042)

بتطبيق اختبار T-Student وجد فارق يعتد به إحصائياً ($p<0.001$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد والأسوياء معاً، ووجد فارق يعتد به إحصائياً ($p<0.001$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد. الشكل 30



الشكل 30: قيم HK2 المصلية لدى مجموعات الدراسة المختلفة

4-4-3. حساسية و نوعية مستويات HK2 المصلية في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة

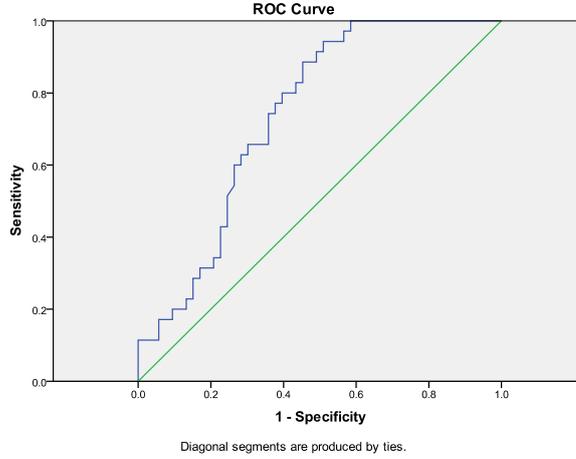
لدى دراسة حساسية و نوعية مستويات HK2 المصلية في تقييم سرطان البروستاتة وتفريقه عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية Cut-off، حصلنا على قيم مختلفة للحساسية والنوعية عند هذه القيم القطعية المختلفة موضحة في الجدول 10.

الجدول 10: حساسية و نوعية HK2 في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية

1.97	0.87	0.60	0.28	0.09	القيمة الحدية
60%	71%	80%	91%	100%	الحساسية
73.58%	64.15%	60.37%	50.94%	41.50%	النوعية

نحصل عند القيمة الحدية 0.60 ng/mL على نوعية تبلغ 60.37% في تفريق مرضى PCa عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ 80% ووفقاً لدراستنا يمثل هذا التركيز القيمة التي يمكن في التراكيز الأقل منها نفي سرطان البروستاتة

(السلبية الحقيقية = 39.6%)، وبلغت المساحة تحت المنحني (AUC:0.739, 95% CI, 0.637-0.840) (الشكل 31)



الشكل 31: حساسية و نوعية مستويات HK2 المصلية في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة

3-5-5. تعيين قيم HK2% لدى أفراد الدراسة

جرى حساب قيم HK2% في العينات المدروسة من خلال المعادلة:

$$\%HK2 = HK2/f-PSA * 100$$

3-5-5.1. تعيين قيم الـ HK2% لدى مجموعة الأسوياء

جرى حساب قيم HK2% لدى مجموعة الأسوياء فوجدت أنها تتراوح بين 0.07 – 1.83 %، المتوسط % 0.77، الإنحراف المعياري % 0.48، الوسيط % 0.71 .

3-5-5.2. تعيين قيم الـ HK2% لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد

جرى حساب قيم HK2% لدى مرضى تضخم البروستاتة الحميد فوجدت أنها تتراوح بين 1.39 – 42.72 %، المتوسط الحسابي % 51.88، الإنحراف المعياري % 18.66، الوسيط % 49.15 .

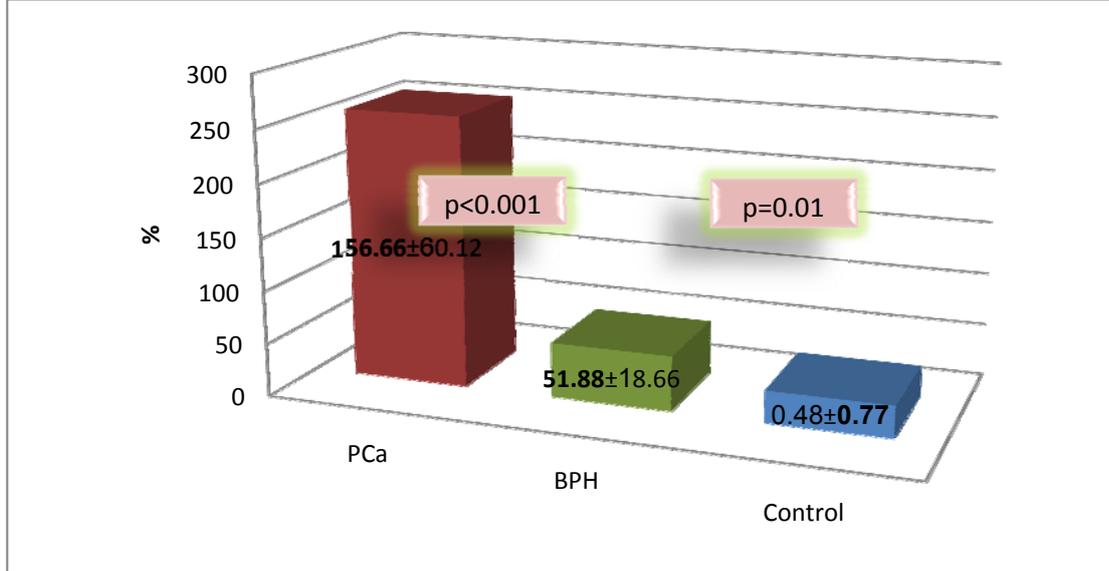
3-5-5.3. تعيين قيم الـ HK2% لدى مرضى سرطان البروستاتة

جرى حساب قيم HK2% لدى مرضى سرطان البروستاتة فوجدت أنها تتراوح بين 6.11 – 539.8 %، المتوسط الحسابي % 156.66، الإنحراف المعياري % 60.12، الوسيط % 114.55 . والقيم ملخصة في الجدول 12.

الجدول 12 : قيم HK2% لدى مجموعات الدراسة.

	PCa (n=35)	BPH (n=35)	Controls (n=18)
	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)
hK2/fPSA ratio, %	156.66±60.12 (6.11-539.8)	51.88±18.66 (1.39-42.72)	0.77±0.48 (0.07-1.83)

بتطبيق اختبار T-Student وجد فرق يعتد به إحصائياً ($p<0.001$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد الأسوياء معاً، ووجد فرق يعتد به إحصائياً ($P=0.01$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد. الشكل 32



الشكل 32: قيم HK2% لدى مجموعات الدراسة المختلفة

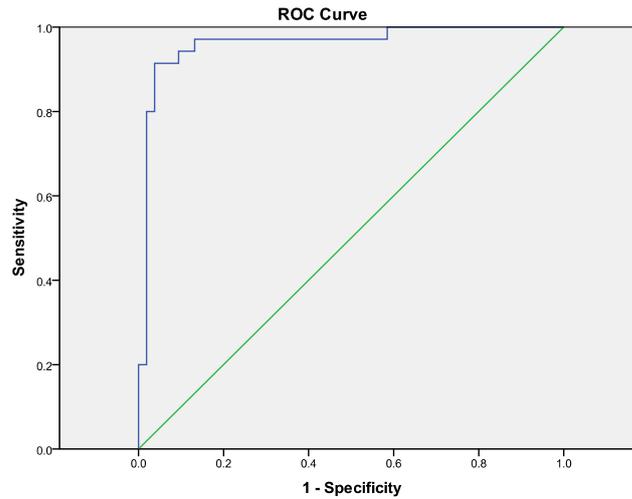
3-5-4 حساسية و نوعية مستويات HK2% في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة

لدى دراسة حساسية و نوعية قيم HK2% في تقييم سرطان البروستاتة وتفريقه عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية Cut-off، حصلنا على قيم مختلفة للحساسية والنوعية عند هذه القيم القطعية المختلفة موضحة في الجدول 11.

الجدول 11: حساسية و نوعية HK2% في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية

7.53	4.98	4.40	3.46	0.13	القيمة الحدية
80%	91%	94%	97%	100%	الحساسية
98.11%	96.22%	90.56%	86.79%	41.50%	النوعية

حصل عند القيمة الحدية 4.98% على نوعية تبلغ 96.22% في تفريق مرضى PCa عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ 91% ووفقاً لدراستنا يمثل هذا التركيز القيمة التي يمكن في التراكيز الأقل منها نفي سرطان البروستاتة (السلبية الحقيقية = 38%)، وبلغت المساحة تحت المنحني (AUC:0.961, 95% CI,) (الشكل 33) (0.917-1,0)



الشكل 33: حساسية و نوعية مستويات HK2% في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة

4- المناقشة

4 - 1 - الدراسة الاستيعابية:

- ارتفاع نسبة عدد الخزعات غير الضرورية بين المرضى المحالين إلى قسم التشريح المرضي

بلغت النسبة المئوية لحالات سرطان البروستاتة %58.37 من المجموع الكلي و لحالات تضخم البروستاتة الحميد %40.88 وللحالات التي لم تُقَيِّم (خزعات صغيرة تتضمن نسيج بروتاتني شحمي دون غدد للتقييم) %0.73.

يمكن تفسير النتائج بالاعتماد على دراسة HOTALAINEN وزملائه عام 2010 بأن اختبار PSA غير نوعي لسرطان البروستاتة، حيث يمكن أن ترتفع قيمته في حالات غير سرطانية. (8)

وقد توافقت نتائجنا مع دراسة MOSLI وزملائه عام 2009 في السعودية والتي شملت 330 مريض أحيلوا إلى قسم التشريح المرضي بسبب ارتفاع قيمة PSA المصلية <4 ng/ml أو DRE شاذ، أيضاً كما في دراستنا وكانت نسبة الخزعات غير الضرورية مرتفعة حيث بلغت %63.3. (99)

وأيضاً توافقت مع دراسة AIGNER وزملائه في النمسا عام 2012 (100) التي أجريت على 133 مريض لديهم شك بوجود تسرطن عن طريق تصوير البروستاتة وقيمة PSA >1 ng/ml)). وكان عدد حالات السرطان المؤكدة بالخزعة 79 حالة من أصل 133 أي بنسبة %59.4.

كذلك توافقت نتائجنا مع نتائج دراسة Androil (101) وزملائه في الولايات المتحدة الأمريكية عام 2005 حيث كان عدد المرضى المحالين إلى قسم التشريح المرضي 1510 مريض بسبب ارتفاع قيمة PSA المصلية <4 ng/ml أو DRE شاذ، وبلغت حالات سرطان البروستاتة المؤكدة بالخزعة 556 حالة. وبذلك تكون النسبة %36.82 للحالات السرطانية.

وأشارت دراسة MAATTANEN عام 2007 في فنلندا (102) إلى أن عدد المرضى المحالين إلى قسم التشريح المرضي بسبب ارتفاع قيمة PSA المصلية <4 ng/ml بلغ 1826 مريض وبلغت حالات سرطان البروستاتة المؤكدة بالخزعة 505 حالة. وبذلك

تكون النسبة 27.6% وهي منخفضة أي أن نسبة الخزعات غير الضرورية بلغت 72.4%.

كما بينت دراسة KILPELAINEN وزملائه عام 2010 في فنلندا (103) أيضاً أنه قد وجد 76 حالة سرطانية فقط حسب نتائج التشريح المرضي من أصل 307 حالة، 210 حالات تضخم بروتاتة حميد و21 حالة لم تقيم. وبذلك تكون قيمة الخزعات الضرورية 24.7%.

4 - 2 - الدراسة الاستباقية المقطعية المتصالية:

- ترتفع مستويات hK2 المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة (مجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد ومجموعة الأسوياء معاً) ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد.

أظهرت نتائجنا ارتفاعاً واضحاً في مستويات hK2 المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة ($X \pm SD: 1.92 \pm 0.72 \text{ ng/ml}$) مقارنة مع مجموعة الأسوياء ($X \pm SD: 0.021 \pm 0.007 \text{ ng/ml}$) ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد ($X \pm SD: 0.65 \pm 0.35 \text{ ng/ml}$) وكان الفارق الإحصائي يعتد به ($p < 0.001$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة والمجموعة الشاهدة، وبين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد ($p < 0.001$).

وتوافقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة DARSON وزملائه عام 1997 (97) التي كانت من أوائل الأبحاث التي أشارت إلى أنه يحدث تعبير عن hK2 في حالة التسرطن، وأن هذا التعبير يزداد تدريجياً من النسيج الظهاري السليم إلى تراكيز أعلى في النسيج المتسرطن وتوافقت نتائجنا مع دراسة SATKUNASIVAM وزملائه عام 2014 في كندا (104) الذي استنتج وجود علاقة بين ارتفاع تراكيز hK2 وسرطان البروستاتة، وقد وجد فرق يعتد به إحصائياً في المستويات المصلية للـhK2 بين مجموعة مرضى سرطان البروستاتة (180 مريض) حيث كان متوسط قيم $hK2 = 0.246 \text{ ng/mL}$ ومجموعة غير المصابين بالسرطان (761) وكان متوسط قيم $hK2 = 0.228 \text{ ng/mL}$ ، وقيمة ($p=0.02$).

ووجدت دراسة NAM وزملائه عام 2000 في كندا (71) علاقة ارتباط إيجابية قوية بين التراكيز المصلية للـ hK2 وخطر الإصابة بسرطان البروستاتة بين الرجال الذين لديهم تراكيز PSA مصلية مرتفعة وهذا يساعد على اختيار المرضى المرشحين لفحص الخزعة البروستاتية. حيث كان الفرق يعتقد به إحصائياً ($p=0.0001$) في المستويات المصلية للـ hK2 بين مجموعة مرضى سرطان البروستاتة (165 مريض) والمجموعة الشاهدة (118 مريض مصابين بتضخم بروستاتة حميد).

وأشارت دراسة BECKER وزملائه عام 2000 في السويد (105) أن الفرق كان يعتقد به إحصائياً $p<0.0001$ بين مجموعة تضخم البروستات الحميد (54 مريض) ومجموعة سرطان البروستاتة (57 مريض).

يمكن أن يُفسر ارتفاع مستويات الـ hK2 المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة من خلال دراسة CAN HEKIM عام 2012 بأن الـ hK2 يتسرب من الخلايا البروستاتية إلى الدوران عندما يتم تشويه بنية هذه الخلايا، بالإضافة إلى أنه في حالة سرطان البروستاتة يزداد تعبير الأنسجة عن hK2 كلما ازدادت درجة التسرطن. (90)

- تكون حساسية نوعية اختبار hK2 مرتفعة في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة

حيث بلغت المساحة تحت المنحني 0.739 ، ونحصل عند القيمة الحدية 0.60 ng/mL على نوعية تبلغ 60.37% في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ 80%.

وتوافقت دراستنا مع دراسة VICKERS وزملائه عام 2008 (106) التي أجريت في الولايات المتحدة الأميركية والتي أوضحت أن معايرة hK2 من الممكن أن تزيد نوعية اختبارات التحري (PSA) حيث بلغت المساحة تحت المنحني AUC عند معايرة PSA 0.68 وأصبحت 0.72 عند إضافة معايرة hK2، أما في دراستنا فقد بلغت المساحة 0.702 عند معايرة PSA وأصبحت 0.739 عند معايرة hK2.

وأيضاً في دراسة RAAIJMAKERS وزملائه عام 2007 في هولندا (107) ازدادت النوعية بشكل ملحوظ حيث بلغت المساحة تحت المنحني 0.52 عند معايرة PSA وأصبحت 0.69 عند معايرة hK2، مما يتوافق مع نتائج دراستنا ويؤكد على أهمية معايرة hK2 قبل اللجوء إلى إجراء خزعة للبروستاتة عند مرضى الـ PSA المرتفع.

- ترتفع قيم %hK2 لدى مرضى سرطان البروستاتة بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة (مجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد ومجموعة الأسوياء معاً) ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد.

أظهرت نتائجنا ارتفاعاً واضحاً في قيم %hK2 لدى مرضى سرطان البروستاتة ($X \pm SD: 156.66 \pm 80.12\%$) مقارنة مع مجموعة الأسوياء ($X \pm SD: 0.77 \pm 0.48\%$) ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد ($X \pm SD: 51.88 \pm 38.66\%$) وكان الفرق الإحصائي يعتد به ($p < 0.001$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة والمجموعة الشاهدة، وبين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد ($P=0.01$).

وتوافقت نتائجنا مع نتائج دراسة SCORILAS وزملائه عام 2003 في كندا (108) التي شملت 171 مريض سرطان بروستاتة و174 مريض بتضخم البروستاتة الحميد وفيها أوضح أن النسبة %hK2 تفرق بوضوح بين المصابين بسرطان البروستاتة وبين مرضى تضخم البروستاتة الحميد حيث كانت قيمة ($p < 0.001$) بين هاتين المجموعتين وفي دراستنا كانت ($P=0.01$).

وتوافقت نتائجنا مع نتائج دراسة MAGLARA وزملائه عام 1999 (109) التي أيضاً أجريت في كندا حيث وجد فرق يعتد به إحصائياً بين مجموعتي المصابين بسرطان البروستاتة ومرضى تضخم البروستاتة الحميد ($p < 0.001$) وبلغ متوسط القيم عند مرضى تضخم البروستاتة الحميد ($X \pm SD: 77 \pm 41\%$) وفي دراستنا ($X \pm SD: 51,88 \pm 38.66\%$) أما عند مرضى السرطان ارتفعت إلى ($X \pm SD: 118 \pm 7.5\%$) وفي دراستنا ($X \pm SD: 156.66 \pm 80.12\%$).

ويمكن تفسير ذلك أنه رياضياً عندما يكون %hK2 في البسط F-PSA في المقام تصبح القيمة أقوى لأن %hK2 يرتفع في حالة التسرطن بينما F-PSA ينخفض فيها حسب دراسة RAAIJMAKERS وزملائه عام 2007. (107)

- تكون حساسية ونوعية اختبار **hK2%** ممتازة في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة

حيث بلغت المساحة تحت المنحني 0.961، وعند القيمة الحدية % 4.98 بلغت النوعية 96.22% في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ % 91.

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة RAAIJMAKERS وزملائه عام 2007 في هولندا (107) التي شملت مجموعة سرطان البروستاتة المبكر (minimal pCA) (وعدددهم 15 مريضاً) ومجموعة سرطان البروستاتة المتوسط والمتقدم (moderate and advanced pCA) (وعدددهم 76 مريضاً). وفيها أوضح أن المساحة تحت المنحني كانت 0.52 عند معايرة PSA وبلغت 0.82 عند معايرة **hK2%**، والقيمة الحدية 4.0 % أعطت افضل نوعية 95%

وتوافقت مع نتائج دراسة Martin وزملائه عام 2004 في الولايات المتحدة الذي بين أن النسبة **hK2%** أعطت المساحة تحت المنحني الأكبر من بين جميع المعايير المقاسة (PSA, freePSA, freePSA% and **hK2**) حيث بلغت 0.721 (5). كما توافقت مع دراسة KWIATKOWSKI وزملائه عام 1998 (110) التي أجريت في عدة بلدان أوروبية والذي أكد على أن النسبة **hK2%** تزيد من نوعية اختبارات تحري سرطان البروستاتة حيث كانت المساحة تحت المنحني 0.55 عند معايرة PSA وبلغت 0.86 عند معايرة **hK2%**.

- ترتفع مستويات **PSA** المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة (مجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد ومجموعة الأسوياء معاً) ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد.

أظهرت نتائجنا ارتفاعاً واضحاً في مستويات **PSA** المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة ($X \pm SD$: 21.1±13.87 ng/ml) مقارنة مع مجموعة الأسوياء ($X \pm SD$: 1.07±0.5 ng/ml) ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد ($X \pm SD$: 12.29±6.97 ng/ml) وكان الفارق الإحصائي يعتد به ($P=0.007$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة والمجموعة الشاهدة، بينما لم يوجد فارق يعتد به إحصائياً

(P=0.113) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد.

وتعد دراسة العالم STENMAN وزملائه عام 1991 من أوائل الدراسات التي أشارت إلى أن التعبير عن الـPSA يتم في الأنسجة البروستاتة السليمة لكن بتراكيز ضئيلة، ويزداد هذه التعبير في الأنسجة السرطانية . بينما ذكرت دراسات أخرى مثل دراسة العالم JANSEN وزملائه عام 2009 (11) أن سبب ارتفاع تراكيزه هو زيادة تسربه من الخلايا البروستاتية إلى الدوران وليس بسبب زيادة تعبيره وذلك عندما تتخرب بنية هذه الخلايا كما في حالة سرطان البروستاتة.(11) أيضاً أوضحت دراسات أخرى من أهمها دراسة العالم BUNTING عام 1995 أن قيمه تتأثر بعدة أسباب وترتفع أيضاً بأمراض البروستاتة الحميدة.(111)

توافقت نتائجنا مع دراسة SATKUNASIVAM وزملائه عام 2014 في هولندا حيث لم يجد فارق يعتد به إحصائياً عند معايرة PSA عند مجموعة مرضى سرطان البروستاتة (180 مريض) ومجموعة غير المصابين بالسرطان (761)، وكانت (p=0.65). (104)

لكن في دراسة SCORILAS وزملائه عام 2003 في كندا (108) التي شملت 171 مريض سرطان بروستاتة تراوحت قيم PSA= 28 – 393 ng/ml و174 مريض بتضخم البروستاتة الحميد تراوحت قيم PSA= 0.26 – 32.5 ng/ml وكان الفارق يعتد به إحصائياً بين المجموعتين حيث بلغت P=0.003.

- تكون حساسية اختبار PSA مرتفعة في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة ولكن نوعيته المنخفضة

حيث بلغت المساحة تحت المنحني 0.702 ، وعند القيمة الحدية 4.1 ng/mL بلغت النوعية 43.39% في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ 97%.

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة VICKERS وزملائه عام 2010 في الولايات المتحدة الأمريكية (14) حيث كانت AUC=0.637 وقد أوضحت الدراسة أن الاعتماد على قيم الـPSA المرتفعة المتبع حالياً يؤدي إلى إخضاع عدد كبير من المرضى إلى أخذ خزعة

بدون ضرورة مما يتطلب إيجاد معلم أو معالم إضافية تساعد على اتخاذ قرار إما بالمراقبة أو بالجوء إلى الخزعة. (14)

أيضاً في دراسة STEPHAN وزملائه عام 2005 في ألمانيا (112) التي شملت 347 مريض سرطان بروتستاتة و128 مريض تضخم سرطان حميد تراوحت أعمارهم بين 43-86 عام وكان مجال قيم PSA= 2 – 20 ng/ml وجد أن AUC=0.629 عند معايرة .PSA

- ترتفع قيم %f-PSA لدى مرضى سرطان البروستاتة بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة (مجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد ومجموعة الأسوياء معاً) ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد.

أظهرت نتائجنا ارتفاعاً واضحاً في قيم %f-PSA لدى مرضى سرطان البروستاتة ($X \pm SD: 13.39 \pm 5.13$ %) مقارنة مع مجموعة الأسوياء ($X \pm SD: 53.22 \pm 34.16$ %) ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد ($X \pm SD: 25.14 \pm 7.35$ %) وكان الفارق الإحصائي يعتد به ($P=0.02$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة والمجموعة الشاهدة، بينما لم يوجد فارق يعتد به إحصائياً ($P=0.06$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد.

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة MARTIN وزملائه عام 2004 في الولايات المتحدة الأمريكية (5) الذي وجد فارق يعتد به إحصائياً بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد وكان $p < 0.0001$. وكذلك مع دراسة BABAIAN وزملائه عام 2000 (113) الذي أوضح أن استعمال النسبة يزيد من نوعية تحري سرطان البروستاتة المعتمد على PSA فقط بنسبة 50% في مجالات PSA منخفضة.

أما في دراسة THAKUR وزملائه عام 2004 في الهند (114) فقد وجد فارق يعتد به إحصائياً بين مجموعات الدراسة الثلاث (مجموعة مرضى سرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد ومجموعة الأسوياء) وكان $p < 0.004$ ، ويمكن تفسير ذلك بصغر عدد مجموعة مرضى سرطان البروستاتة (13 مريض) مقارنة بالمجموعة الشاهدة (90 مريض) إضافة إلى أن مجال قيم PSA للمرضى المشاركين في الدراسة يتراوح بين 2-25 نانوغرام/مل وهو مجال ضيق مقارنة بدراستنا 0.18 – 146.35 نانوغرام/مل.

- تكون حساسية اختبار %f-PSA مرتفعة في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة ولكن نوعيته المنخفضة

حيث بلغت المساحة تحت المنحني 0.406 ، وعند القيمة الحدية % 14.31 بلغت النوعية 37.1% في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ % 60.

توافقت نتائجنا مع دراسة LILJA وزملائها عام 2007 في الولايات المتحدة الأمريكية (115) التي بينت أن قيمة $AUC = 0.762$ عند معايرة PSA بينما أصبحت 0.624 عند اختبار %f-PSA، مع ملاحظة أن الدراسة شملت عدد كبير نسبياً من المشاركين (مجموعة مرضى السرطان 462 والمجموعة الشاهدة 1222) مع مجال قيم $PSA < 2$ ng/ml.

بينما تخالفت مع دراسة STEPHAN وزملائه عام 2005 في ألمانيا (112) التي بينت أن $AUC = 0.629$ عند معايرة PSA وأصبحت 0.795 عند اختبار %f-PSA ويمكن تفسير ذلك بأن مجال قيم الـ PSA في هذه الدراسة ضيق جداً $PSA = 2 - 20$ ng/ml مقارنة بدراستناو بأن قيم %f-PSA تبدي حساسية ونوعية أفضل في المجال $PSA = 4 - 10$ ng/ml (88).

5- الاستنتاج Conclusion

يدعم قياس مستويات hK2 القيمة التشخيصية لـ PSA في الكشف عن سرطان البروستاتة مما يقلل عدد الخزعات غير الضرورية:

- ترتفع مستويات hK2 المصلية لدى مرضى سرطان البروستاتة، فوق قيمة 0.6 ng/ml.
- ترتفع نوعية الكشف عن سرطان البروستاتة عند إضافة قياس مستويات hK2 إلى الكشف وخاصة النسبة % hK2 التي تبدي حساسية ونوعية عاليتين جداً في التمييز ما بين سرطان البروستاتة وفرط تنسج البروستاتة الحميد.

6- التوصيات والمقترحات Recommendations and Suggestions

- تسليط الضوء على انتشار سرطان البروستاتة المرتفع وأهمية التحري المبكر عنه.
- إمكانية اعتبار معايرة hK2 مشعراً تشخيصياً مهماً لتفريق سرطان البروستاتة عن أمراض البروستاتة الحميدة.
- إمكانية استخدام قياس المستويات المصلية لـ hK2 كاختبار داعم لزيادة حساسية و نوعية PSA في التحري عن سرطان البروستاتة وخاصة النسبة hK2/free- PSA % وخاصة في panel of Kallikreins يشمل الواصمات الثلاثة: hK2 و PSA و Free-PSA.

7-1- الملخص

الخلفية: إن الدور الذي تلعبه العديد من الواسمات أهمها PSA و Free-PSA في الكشف المبكر عن سرطان البروستاتة مهم جداً، ولكن النوعية المنخفضة مازالت تعيق التشخيص وتسبب إخضاع عدد من المرضى لخزعة بروستاتة غير ضرورية بما يشمل ذلك من هدر للمال والجهد والوقت. ومن هنا تتبع أهمية الوصول إلى اختبارات جديدة تستخدم مع أو بدون PSA و Free-PSA من أجل الحصول على كشف مبكر لسرطان البروستاتة. وقد برزت مؤخراً الأهمية التشخيصية لعدة مشعرات يمكن أن تساهم مع PSA و Free-PSA في دعم الكشف المبكر لسرطان البروستاتة ومن أهمها (hk2).

human Kallikrein 2

الهدف من الدراسة: إجراء دراسة استباقية مقطعية متصالبة -prospective cross-sectional study تهدف إلى تعيين الأهمية التشخيصية لقياس المستويات المصلية للhk2 في التشخيص المبكر لسرطان البروستاتة. وتقييم إمكانية الاعتماد على قيم hk2 للتمييز بين سرطان البروستاتة وتضخم البروستاتة الحميد وبالتالي لتقليل عدد المرضى الخاضعين لخزعة بروستاتة غير ضرورية.

الطرق: قيست المستويات المصلية لكل من PSA و Free-PSA و hk2 لدى مجموعة مرضى سرطان البروستاتة (35 مريضاً)، ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد (35 مريضاً)، و مجموعة الأسوياء (18 فرداً) ، باستخدام مقايسة الممتاز المناعي المرتبط بالإنزيم ELISA .

النتائج: كانت مستويات الhk2 المصلية مرتفعة بشكلٍ يعتد به إحصائياً لدى مجموعة مرضى سرطان البروستاتة، بالمقارنة مع مجموعة الأسوياء ومجموعة مرضى تضخم البروستاتة الحميد حيث كان ($p < 0.001$)، بينما ازدادت مستويات الPSA المصلية بشكلٍ يعتد به إحصائياً لدى مجموعة مرضى سرطان البروستاتة بالمقارنة مع مجموعة تضخم البروستاتة الحميد والأسوياء معاً ($P = 0.007$) ولم يوجد فارق يعتد به إحصائياً بالمقارنة مع مجموعة تضخم البروستاتة الحميد ($P = 0.113$). بينما عند حساب النسبة Free-PSA/PSA وجد فارق يعتد به إحصائياً ($P = 0.02$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد والأسوياء معاً، بينما لم يوجد

فارق يعتد به إحصائياً ($P=0.06$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد. أما النسبة $hk2/Free-PSA$ فقد وجد فارق يعتد به إحصائياً ($p<0.001$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد الأسوياء معاً، ووجد فارق يعتد به إحصائياً ($P=0.01$) بين مجموعة المصابين بسرطان البروستاتة ومجموعة تضخم البروستاتة الحميد. كما ازدادت النوعية بشكل ملحوظ عند معايرة الـ $hk2$ ، حيث بلغت نوعية الـ PSA في تفريق سرطان البروستاتة عن تضخم البروستاتة الحميد 43.39% وكانت حساسيته 97% بقيمة حدية $4.1 ng/mL$. بينما بلغت نوعية الـ $hk2$ المصلية في تفريق سرطان البروستاتة عن تضخم البروستاتة الحميد 60.37% وكانت حساسيته 80% بقيمة حدية $0.60 ng/mL$. أما النسبة $hk2/Free-PSA$ فقد أعطت أفضل نتيجة حيث نحصل عند القيمة الحدية 4.98% على نوعية تبلغ 96.22% في تفريق مرضى PCa عن الحالات الشاهدة، وهي قيمة نحصل بموجبها على حساسية تبلغ 91% ووفقاً لدراستنا يمثل هذا التركيز القيمة التي يمكن في التراكيذ الأقل منها نفي سرطان البروستاتة.

الاستنتاج: ازدادت مستويات الـ $hk2$ المصلية في سرطان البروستاتة بالمقارنة مع مستوياته في تضخم البروستاتة الحميد، كما ازدادت النوعية بشكل ملحوظ عند معايرة الـ $hk2$ ، لذلك فإن قياس المستويات المصلية للـ $hk2$ وخاصة النسبة $hk2/Free-PSA$ قد يدعم التشخيص المبكر لسرطان البروستاتة ويقلل عدد المرضى الخاضعين لخزعة بروستاتة غير ضرورية.

7-2- Summery

Background: the role of many biomarkers like PSA and Free-PSA in the early detection of Prostate Cancer is very important, but the low specificity still causes many patients to undergo unnecessarily biopsies, and also including waste of money, effort and time. Here lies the importance of finding new tests to be used with or without PSA and Free-PSA in order to improve the early detection of Prostate cancer. Recently, many biomarkers were introduced wich had an important role in the early detection of Prostate cancer, alone or in combination with PSA and Free-PSA, especially hK2 (Human Kallikrein 2).

Aim of the study: Evaluation of the serum levels of hK2 in patients with benign Prostate Hyperplasia (BPH) and Prostate Cancer (PCa), and determining the diagnostic importance of measuring serum levels for hK2 in the early detection of prostate cancer.

Methods: Serum levels of PSA, Free-PSA and hK2 were measured in 35 patients with biopsy-proven PCa, and 35 patients with biopsy-proven BPH, and 18 control cases, using enzyme-linked immunosorbent Assay ELISA.

Results: the level of hK2 was significantly elevated in patients with PCa, compared to the control group and BPH group ($p < 0.001$), also the level of PSA was significantly elevated in patients with PCa, compared to the control and BPH group ($P = 0.007$), and did not reach significant importance as compared with the BPH group ($P = 0.113$). for the ratio Free-PSA/PSA the values were significantly elevated in patients with PCa, compared to the control and BPH group ($P = 0.02$), and did

not reach significant importance when compared with the BPH group ($P=0.06$). The values of hK2/Free-PSA ratio was significantly elevated in patients with PCa, compared to the control group and BPH group ($p<0.001$). The sensitivity of the test was better using hK2, since the specificity of PSA in differentiation the PCa and BPH was 43.39% and sensitivity was 97% at cut-off value 4.1 ng/mL, as compared with 60.37% specificity and 80% sensitivity for hK2 at cut-off value 0.6 ng/mL.

The hK2/Free-PSA ratio gave the best results, at cut-off value 4.98% the specificity and the sensitivity in differentiation the PCa and BPH were 96.22% and 91% respectively.

Conclusion: Serum level of hK2 was significantly elevated in PCa as compared with BPH, and the specificity was better. Therefore, measuring serum levels of hK2 especially the ratio hK2/Free-PSA may support the early detection of PCa and reduce the number of unnecessarily biopsies.

8- قائمة الجداول List of tables

- الجدول 1: فهرس الأعراض IPSS المعتمد من قبل الجمعية الأميركية البولية.15
- الجدول 2: مواضع الجينات المترافقة مع سرطان البروستاتة.....23
- الجدول 3: مقارنة بين نظامي التصنيف العالميين AJCC و ABCD Staging Systems. (27).....34
- الجدول 4: مضاعفات الخزعة (43) Complications41
- الجدول 5: قيم PSA الطبيعية تبعاً للفئة العمرية (10).....43
- الجدول 6: توزيع ووظائف عائلة الكالسيومينات (88)49
- الجدول 7: عدد المرضى والنسب المئوية للحالات المدروسة.....56
- الجدول 8: حساسية و نوعية مستويات PSA المصلية في تفريق مرضى PCa عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية63
- الجدول 9: حساسية و نوعية %f-PSA في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية68
- الجدول 10: حساسية و نوعية HK2 في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية.....71
- الجدول 11: حساسية و نوعية %HK2 في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة عند عدد من القيم الحدية74

9- قائمة الأشكال List of figures

- الشكل 1 : توضع غدة البروستاتة في الحوض ((16)).....9
- الشكل 2 : أقسام غدة البروستاتة تشريحياً (19).....10
- الشكل 3: مقارنة بين حجم غدة البروستاتة السليمة والمصابة بالتضخم الحميد (10)....13
- الشكل 4: تشكل النفاقل الورمية (34).....20
- الشكل 5: أسباب الوفيات الأعلى العشر في الولايات المتحدة الأميركية للرجال فوق عمر 45 عاماً. (37).....21
- الشكل 6: نسب انتشار السرطانات في لبنان. (3).....22
- الشكل 7: مقارنة بين النسيج البروستاتي السليم وفي حالة PIN وفي التسرطن (56)..25
- الشكل 8: تنظيم إنتاج التستستيرون (58).....26
- الشكل 9: تفعيل انتساخ جينات ال-PSA عبر الهرمونات الستيروئيدية (64).....27
- الشكل 10: آليات تطوير سرطان البروستاتة المقاوم للإخصاء (64).....29
- الشكل 11 : درجات التسرطن المختلفة حسب شكل الخلايا وتجمعها (10).....30
- الشكل 12: مراحل التسرطن (T1, T2, T3 و T4) (10).....33
- الشكل 13: حجم الورم القابل للكشف بمعايرة PSA أو بفحص (10) (DRE).....38
- الشكل 14: مشتقات اختبار PSA (81).....44
- الشكل 15: مشتقات ال-PSA الحر (11).....46
- الشكل 16: جينة KLK وتوضعها على الصبغي 19. HEKIM AND AL. 2012.19.....48
- الشكل 17: تحطيم hK2 البنى خارج الخلوية . . (93).....51
- الشكل 18: شطر hK2 البروتينات الرابطة لعامل النمو المشابه للأنسولين. . (93).....52
- الشكل 19: توزع مجموعات الدراسة.....57
- الشكل 20: خطوات تفاعل شظيرة الإليزا ELGERT, 2009 Sandwich Elisa.....61
- الشكل 21: منحنى العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيارية لـPSA.....62
- الشكل 22: قيم PSA المصلية لدى مجموعات الدراسة المختلفة.....63
- الشكل 23: حساسية ونوعية مستويات PSA المصلية في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة.....64

- الشكل 24: منحى العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيارية لـ Free-PSA 64
- الشكل 25: قيم Free-PSA المصلية لدى مجموعات الدراسة المختلفة 66
- الشكل 26: حساسية ونوعية مستويات Free-PSA المصلية في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة 66
- الشكل 27: قيم f-PSA% لدى مجموعات الدراسة المختلفة 68
- الشكل 28: حساسية ونوعية مستويات f-PSA% في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة 69
- الشكل 29: منحى العلاقة بين الكثافة الضوئية المقاسة في الدراسة وتراكيز المحاليل العيارية لـ HK2 69
- الشكل 30: قيم HK2 المصلية لدى مجموعات الدراسة المختلفة 71
- الشكل 31: حساسية و نوعية مستويات HK2 المصلية في تفريق مرضى سرطان البروستاتة عن الحالات الشاهدة 72
- الشكل 32: قيم HK2% لدى مجموعات الدراسة المختلفة 73
- الشكل 33: حساسية ونوعية مستويات HK2% في تفريق PCa عن الحالات الشاهدة 74

10- قائمة الاختصارات List of abbreviations

BPH	benign prostatic hyperplasia
PCa	Prostate Cancer
PSA	prostate-specific antigen
LUTS	lower urinary tract symptoms
PV	Prostate Volume
PIN	prostatic intraepithelial neoplasia
LH	luteinizing hormone
LHRH	luteinizing hormone releasing hormone
DHEA	dehydroepiandrosterone
SHBG	sex hormone binding globulin
AR	Androgen receptor
DHT	DihydroTestosterone
CRPC	castration resistant prostate cancer
AJCC	Committee on Cancer the American Joint
TRUS	ultrasonography Transrectal
KLK	kallikrein
PSAD	PSA density
PSAV	PSA velocity
PSADT	PSA doubling time
f-PSA	Free PSA

References – المراجع 11

Bibliography

1. Salim EI, Moore MA, Al-Lawati JA, Al-Sayyad J, Bazawir A, Bener A, Corbex M, El-Saghir N, Habib OS, Maziak W, Mokhtar HC, Seif-Eldrin IA, Sobue T. *Cancer epidemiology and control in the arab world - past, present and future. Asian Pac J Cancer Prev. 2009 Jan-Mar;10(1):3-16.*
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr and 61(2):69-90.*
3. Shamseddine A, Saleh A, Charafeddine M, Seoud M, Mukherji D, Temraz S, Sibai AM. Cancer trends in Lebanon: a review of incidence. *rates for the period of 2003-2008 and projections until 2018. Popul Health Metr. 2014 Mar 4;12(1):4.*
4. 6, Madu CO and Lu Y. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *J Cancer. 2010 Oct and 1:150-77.*
5. Martin BJ, Finlay JA, Sterling K, Ward M, Lifsey D, MercanteD, Jainto JM, Martin L and Rayford W, Early detection of prostate cancer in African-American. *men through use of multiple biomarkers: human kallikrein 2 (hK2), prostate-specific antigen (PSA), and free PSA (fPSA), Prostate Cancer and Prostatic Diseases, 7, 2004: 132–137.*
6. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2013.* Atlanta, Ga : American Cancer Society, 2013.
7. Burford DC, Kirby M and Austoker A, Prostate Cancer Risk Management Programme Information for primary care and men., PSA testing in asymptomatic. *Evidence document. NHS Cancer Screening Programmes, 2010: 143-213.*
8. Aug, Hotakainen K and Stenman UH. Will emerging prostate cancer markers redeem themselves? *Clin Chem. 2010 and 56(8):1212-3.*
9. Harvey TJ, Dong Y, Bui L, Jarrott R, Walsh T and Clements JA. Production and Characterization of Antipeptide Kallikrein 4 Antibodies. *Methods in Molecular Medicine, . Vol. 81: Prostate Cancer Methods and Protocols.Ed: Russell PJ, Jackson P and Kingsley EA. Pub: Humana Press Inc., Totowa, NJ. 2003; 241 – 254.*
10. Sticker P and Phelps K. Prostate Cancer for the general practitioner, PSA booklet edition II. *Animated Biomedical, Schering and 1-22., 2008:.*

11. Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schroder FH and Bangma CH, Screening for Prostate Cancer in 2008 II: The Importance of Molecular Subforms. *of Prostate-Specific Antigen and Tissue Kallikreins, european urology* 55 (2009) 563–574.
12. Gupta A, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, Scardino PT, Vickers AJ, Schröder FH, and Lilja H. A four-kallikrein panel for the prediction. *of repeat prostate biopsy: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Rotterdam, Netherlands. Br J Cancer.* 2010 Aug 24; 103(5): 708–714.
13. Benchikh A, Savage C, Cronin A, Salama G, Villers A, Lilja H and Vickers A. A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy. *following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. BMC Cancer.* 2010 Nov 22;10:635. .
14. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, Scardino PT, Schröder F and Lilja H. Reducing unnecessary biopsy. *during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. J Clin Oncol.* 2010 May 20;28(15):2493-8.
15. Partin AW, Rodriguez R and Coffey DS. The molecular biology, endocrinology and physiology of the prostate and seminal vesicles. *Campbell's Urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.*
16. Health, National Cancer Institute. What You Need To Know About Prostate Cancer. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health and 2012.
17. Panikar Wadhera, An introduction to acinar pressures in BPH and prostate cancer. *Nature Reviews Urology* 10, 358-366 (June 2013).
18. Russell PJ and Voeks DJ. Animal Models of Prostate Cancer. *Methods in Molecular Medicine, Vol. 81: Prostate Cancer Methods and Protocols. Ed: Russell PJ, Jackson P and Kingsley EA. Pub: Humana Press Inc., Totowa, NJ. 89- 112.*
19. Panikar Wadhera, An introduction to acinar pressures in BPH and prostate cancer. *Nature Reviews Urology* 10, 358-366 (June 2013).
20. 2006, Scardino P and Kelman J. Dr. Peter Scardino's Prostate Book. Penguin Group (USA) and 19.
21. Sokoll LJ, Chan DW. Prostate-specific antigen. Its discovery and biochemical characteristics. *Urol Clin North Am* 1997 and 253-9., 24:.
22. press, Humphrey PA. Prostate pathology. ASCP and Chicago, USA, 2003.

23. Jamaspishvili T. BIOMARKERS AND MODELS FOR DIFFERENTIATING PROSTATE CANCER FROM NON-CANCEROUS DISEASES. Palacky University Olomouc, Czech Republic. 2011 and 6-52.
24. Meng MV, Stoller ML, Walsh TJ. Benign Prostatic Hyperplasia. In: McPhee SJ, Papadakis MP, editors. *Current Medical Diagnosis and Treatment 2012, Fifty-First Edition*. McGraw-Hill Companies, Inc and 1026-1031., 2011. p.
25. Habermacher GM, Chason JT, Schaeffer AJ (2006). "Prostatitis/chronic pelvic pain syndrome". *Annu. Rev. Med.* 57: 195–206.
26. Park DS, Oh JJ, Hong JY, Hong YK, Choi DK, Gong IH, Hwang JH and Kwon SW. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume and. *lower urinary tract symptoms in a community-based cohort: a large-scale Korean screening study. Asian J Androl.* 2013 Mar;15(2):249-53.
27. Fuller Torrey E., M.D., *Surviving Prostate Cancer: What You Need to Know to Make Informed Decisions*. Yale University Press Health & Wellness 2006 and 11.
28. 2009, Marks S. *Prostate and Cancer*. Sheldon H. F. Marks and -11., 6.
29. Cancer., Kelly GE and Husband AJ. Flavonoid Compounds in the Prevention and Treatment of Prostate Cancer. . *Animal Models of Prostate. Methods in Molecular Medicine, Vol. 81: Prostate Cancer Methods and Protocols*. Ed: Russell PJ, Jackson P and Kingsley EA. Pub: Humana Press Inc., Totowa, 2003; 377-394.
30. (AUA), American Urological Association. *Prostate-Specific Antigen (PSA) Best Practice Policy. Oncology.* Vol 14, No 2 (February 2000).
31. Nickers P, Albert A, Waltregny D, et al. Prognostic value of PSA nadir < or = 4 ng/mL within 4 months of high-dose radiotherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 and 65:73–77.
32. Shariat SF, Roehrborn CG. Using Biopsy to Detect Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2008 and 10(4):262-280.
33. 2001, Guess HA. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Epidemiol Rev.* and 23(1):152-8.
34. Delprado W. Background, Methods, and Protocols for the Histopathological Diagnosis of Prostate Carcinoma. . *Methods in Molecular Medicine, Vol. 81: Prostate Cancer Methods and Protocols*. Ed: Russell PJ, Jackson P and Kingsley EA. Pub: Humana Press Inc., Totowa, NJ. 2003; 181-197.

35. Hejmadi M. How cancer arises. Introduction to cancer, 2010 and 6-44.
36. Chambers AF, Groom AC and MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat Rev Cancer. 2002 Aug and 2(8):563-72.
37. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. Lancet 2008 and 1710-21., 371:.
38. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer.
39. CDC. Prostate Cancer Screening. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2003.
40. 2009, Prostate Cancer Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. American Urological Association and 4.
41. Al-Madouj A, Eldali A and Al-Zahrani AS. *Ten-Year Cancer Incidence Among Nationals of the GCC States 1998-2007*. s.l. : Gulf Center for Cancer Control and Prevention, 2011. pp. 2-52.
42. Diamandis EP. Prostate Cancer Screening with Prostate-Specific Antigen Testing: More Answers or More Confusion?, Clinical chemistry 56:3, 345-351, 2010.
43. Osborn JR, Chodak GW. Natural history and expectant management of prostate cancer. In: Treatment Methods for Early and Advanced Prostate Cancer. Kirby RS, Partin AW, Parsons JK, Feneley MR. editors. Informa Healthcare, London UK. 2008. p 59 - 62.
44. Kiessling A, Wehner R, Füssel S, Bachmann M, Wirth MP and Schmitz M. Tumor-associated antigens for specific immunotherapy of prostate cancer. Cancers (Basel). 2012 Feb 22 and 4(1):193-217.
45. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T and Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2010: 16-17.
46. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Hurray A, Edwards BK, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1991: Tables and Graphs. NIH publication 94-2789. Bethesda: National Cancer Institute and 1994.
47. DeGuia K, Andea A, Butler C, Feng J, Grignon D and Sakr W. Small volume prostate cancer (PCa) in patients 50 years or younger treated by radical

prostatectomy is more multifocal and associated with more diffuse high grade prostatic intraepithelial. *neoplasia (HGPIN)*. *Mod Pathol* 2001; 14: 906-912.

48. Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer* 1997 and 1871-4., 80:.

49. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 and 3367-71, 89:.

50. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E, Huang L, Miesfeldt S, Montie JE, Oesterling JE, Sandler HM, Lange K. Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst* 1997 and 955-9., 89:.

51. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, Drelon E, Paiss T, Wöhr G, Latil A, Millasseau P, Mellah I, Cohen N, Blanche H, Bellane-Chantelot C, Demenais F, Teillac P, Le Duc A, de Petroni R, Hautmann R, Chumakov I. *Bachner L, Maitland NJ, Lidereau R, Vogel W, Fournier G, Mangin P, Cussenot O, et al.. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-24.

52. 1998, Xu J and al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* and 175-9., 20:.

53. Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL, Chakrabarti L, Schuster EF, Buckley VA, Miller EL, Brandzel S, Li S, Hood L, Ostrander EA. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999. 64: 776-87.

54. Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, Smit FP, Karthaus HF, Schalken JA, Debruyne FM, Ru N, Isaacs WB. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999 and 5975-9., 59:.

55. Thomas R, Williams M, Sharma H, Chaudry A and Bellamy P. A double-blind, placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA. *progression in men with prostate cancer-the U.K. NCRN Pomi-T study. Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014 Jun;17(2):180-6.

56. Meiers I, Waters DJ, Bostwick DG. Preoperative prediction of multifocal prostate cancer and application of focal therapy: review 2007. *Urology* 2007 and 3-8., 70:.

57. Gao J, Arnold JT, Isaacs JT. Conversion from a paracrine to an autocrine mechanism of androgen-stimulated growth during malignant transformation of prostatic epithelial cells. *Cancer Res* 2001 and 5038-44., 61:.

58. Nelson WG, De Marzo AM and Isaacs WB. mechanisms of disease Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2003 and 349:366-81.
59. 2002, Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril.* and 77:S3-5.
60. May, Denmeade SR and Isaacs JT. A history of prostate cancer treatment. *Nat Rev Cancer.* 2002 and 389–396., 2(5):.
61. Cao DL, Ye DW, Zhang HL, Zhu Y, Wang YX, Yao XD. A multiplex model of combining gene-based, protein-based, and metabolite-based with positive and negative markers in urine for the early diagnosis of prostate cancer. *Prostate* 2011 and 700-10., 71:.
62. So AI, Hurtado-Coll A, Gleave ME. Androgens and prostate cancer. *World J Urol.* 2003 and 21:325-337.
63. Perissi V, Jepsen K, Glass CK, Rosenfeld MG. Deconstructing repression: evolving models of co-repressor action. *Nat RevGenet.* 2010 and 11:109-23.
64. 2012, Urbanucci A. Overexpression of Androgen Receptor in Prostate Cancer. University of Tampere. Finland. and 14-45.
65. Longoni N. A positive feedback loop between ESE1/ELF3 and NF- κ B promotes prostate cancer progression. Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2014.
66. Oct, Feldman BJ and Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2001 and 1(1):34-45.
67. Mooso B, Madhav A, Johnson S, Roy M, Moore ME, Moy C, Loreda GA, Mehta RG, Vaughan AT and Ghosh PM. Androgen Receptor regulation of Vitamin D receptor in response of castration-resistant prostate cancer cells to 1 α -Hydroxyvitamin D5 - a calcitriol analog. *Genes Cancer.* 2010 Nov 16;1(9):927-940.
68. Fong MK and Hare R, Jarkowski A. A new era for castrate resistant prostate cancer: a treatment review and update. *J Oncol Pharm Pract.* 2012 Sep and 18(3):343-54.
69. 2012, Lehmusvaara S. Traditional and Novel Treatments for Prostate Cancer. University of Tampere. Finland. and 15-31.
70. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F and European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2008 Jan and 53(1):68-80.

71. Nam RK, Diamandis EP, Toi A, Trachtenberg J, Magklara A, Scorilas A, Papanastasiou PA, Jewett MAS and Narod SA, Serum Human Glandular Kallikrein-2 Protease Levels Predict the Presence of Prostate Cancer Among Men With Elevated Prostate-Specific Antigen, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 5 (March), 2000:1036-1042.
72. 10-12., Lanz S and Broccard PN. Le cancer de la prostate. Ligue suisse contre le cancer. 2006:.
73. Thompson I and Thrasher JB, Prostate Cancer. American Urological Association Education and Research, Inc, 2009:6.
74. Wang L, Zang W, Sang Y, Xie D, Wei L, Ji W, Pan Y, Li Z, Shen J and Shi Y. Association of Polymorphism rs198977 in Human Kallikrein-2 Gene (KLK2) with Susceptibility of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013 Jun 18 and 8(6).
75. REBILLARD X, VILLERS A, RUFFION A, BEUZEBOC P, SOULIE A, RICHAUD P, BARRE B, ESCHWEGE P, FONTAINE E, MOLINIE V, MOREAU JL, PENEAU M, RAVERY V and STAERMAN F. *Progrès en Urologie*, 12, N°5, Supp.2 and 29-67., 2002:.
76. Burford DC, Kirby M, Austoker J. Prostate Cancer Risk Management Programme: information for primary care and PSA testing in asymptomatic men. NHS Cancer Screening Programmes, 2009.
77. Gann PH, Fought A, Deaton R, Catalona WJ and Vonesh E. Risk factors for prostate cancer detection after a negative biopsy: a novel multivariable longitudinal approach. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1 and 28(10):1714-20.
78. Loan TB. Localisation of Kallikreins in the prostate and association with prostate cancer progression. Queensland university of technology, school of life sciences. June 2006. p 1-46.
79. Makarov DV, Loeb S, Getzenberg RH, and Partin AW. Biomarkers for Prostate Cancer. *Annu. Rev. Med*. 2009. 60:139–51.
80. M., Abrahamsson Pa and Tinzl. *Do We Need PSA and Early Detection of Prostate Cancer?* s.l. : european urology supplements, 2008. pp. 393–395. Vol. 7.
81. Potter SR, Partin AW. Tumor Markers: An Update on Human Kallikrein 2. *Rev Urol*. 2000 and 221-222., 2 (4):.

82. Nur Ayyildiz S and Ayyildiz A. PSA, PSA derivatives, proPSA and prostate health index in the diagnosis of prostate cancer. *Turkish Journal of Urology* 2014 and 82-8., 40(2):.
83. Tewari A. *Prostate Cancer: A Comprehensive Perspective: A Comprehensive Perspective*. Springer, Apr 5, 2013.
84. D'Amico AV1, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy *N Engl J Med*. 2004 Jul 8 and 351(2):125-35.
85. ALBERTSEN PC., HANLEY JA., PENSON DF., FINE J. VALIDATION OF INCREASING PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AS A PREDICTOR OF PROSTATE CANCER DEATH AFTER TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CANCER WITH SURGERY OR RADIATION. *J UROL* 2004 and 171:2221-5.
86. Stephan C, Jung K, Nakamura T, Yousef GM, Kristiansen G and Diamandis EP, Serum human glandular kallikrein 2 (hK2) for distinguishing stage and grade of prostate cancer, *Int J Urol*. 2006 Mar and 13(3):238-43.
87. Jun, Mikolajczyk SD and Rittenhouse HG. Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med*. 2003 and 52(2):86-91.
88. Stephan C, Jung K, Lein M, Sinha P, Schnorr D and Loening SA. Molecular Forms of Prostate-specific Antigen and Human Kallikrein 2 as Promising Tools for Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 and 9:1133-1147.
89. Jun, Paliouras M and Diamandis EP. The kallikrein world: an update on the human tissue kallikreins. *Biol Chem*. 2006 and 387(6):643-52.
90. Hekim C, hK2 and PSA: Functions and Targets for Treatment of Prostate Cancer, University of Helsinki, 2012: 14-18.
91. Thorek DL, Evans MJ, Carlsson SV, Ulmert D and Lilja H. Prostate-specific kallikrein-related peptidases and their relation to prostate cancer biology and detection. Established relevance and emerging roles. *Thromb Haemost*. 2013 Sep and 110(3):484-92.
92. Koistinen H1, Hekim C, Wu P, Närvänen A, Stenman UH. Evaluation of peptides as protease inhibitors and stimulators. *Methods Mol Biol*. 2014 and 1088:147-58.

93. Debela M, Magdolen V, Schechter N, Valachova M, Lottspeich F, Craik CS, Choe Y, Bode W and Goettig P. Specificity profiling of seven human tissue kallikreins reveals individual subsite preferences. *J Biol Chem.* 2006 Sep 1 and 281(35):25678-88.
94. Shariat SF, Karam JA, Margulis V, Karakiewicz PI. New blood-based biomarkers for the diagnosis, staging and prognosis of prostate cancer. *BJU international* 2007 and 101:675–683.
95. Saedi MS, Zhu Z, Marker K, Liu RS, Carpenter PM, Rittenhouse H and Mikolajczyk SD. Human kallikrein 2 (hK2), but not prostate-specific antigen (PSA), rapidly complexes with protease inhibitor 6 (PI-6) released from prostate carcinoma cells. *Int J Cancer.* 2001 Nov;94(4):558-63.
96. Nov, Borgoño CA and Diamandis EP. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004 and 4(11):876-90.
97. Darson MF, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Young CY, Klee GG, Tindall DJ and Bostwick DG. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a novel prostate cancer marker. *Urology.* 1997 Jun;49(6):857-62.
98. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD: Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002, 167:1723-1726.
99. Mosli HA, Abdel-Meguid TA, Al-Maghrabi JA, Kamal WK, Saadah HA and Farsi HM. The clinicopathologic patterns of prostatic diseases and prostate cancer in Saudi patients. *Saudi Med J.* 2009 Nov and 30(11):1439-43.
100. Aigner F, Schäfer G, Steiner E, Jaschke W, Horninger W, Herrmann TR, Nagele U, Halpern EJ and Frauscher F. *Value of enhanced transrectal ultrasound targeted biopsy for prostate cancer diagnosis: a retrospective data analysis.* s.l. : World J Urol, 2012. pp. 6-341. Vol. 30.
101. Andriole GL, Levin DL, Crawford ED, Gelmann EP, Pinsky PF, Chia D, Kramer BS, Reding D, Church TR, Grubb RL, Izmirlian G, Ragard LR, Clapp JD, Prorok PC, Gohagan JK and Team, PLCO Project. *Prostate Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screening round of a randomized trial.* *J Natl Cancer Inst.* . 2005 Mar 16;97(6):433-8.
102. 2007, Maattanen L. Performance of the finnish prostate cancer screening trial based on process indicators. University of Tampere. Finland. and 25-33.

103. Kilpeläinen TP, Tammela TL, Määttänen L, Kujala P, Stenman UH, Ala-Opas M, Murtola TJ and Auvinen A. False-positive screening results in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br J Cancer*. 2010 Feb 2 and 102(3):469-74.
104. Satkunasivam R, Zhang W, Trachtenberg J, Toi A, Yu C, Diamandis E, Kattan MW, Narod SA and Nam RK. Human kallikrein-2 gene and protein expression predicts prostate cancer at repeat biopsy. *Springerplus*. 2014 Jun 11 and 3:295.
105. Becker C, Piironen T, Pettersson K, Hugosson J, Lilja H. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/ mL or greater. *Urology*. 2000; 55:694–699.
106. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med*. 2008. *Jul 8;6:19*.
107. Raaijmakers R, de Vries SH, Blijenberg BG, Wildhagen MF, Postma R, Bangma CH, Darte C, Schröder FH. hK2 and free PSA, a prognostic combination in predicting minimal prostate cancer in screen-detected men within the PSA range 4-10 ng/ml. *Eur Urol*. 2007 Nov. ;52(5):1358-64.
108. Scorilas A, Plebani M, Mazza S, Basso D, Soosaipillai AR, Katsaros N, Pagano F, Diamandis EP. Serum Human Glandular Kallikrein (hK2) and Insulin Like Growth Factor 1 (IGF-1) Improve the Discrimination between Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia. *in Combination With Total and %Free PSA. The Prostate* 2003; 54:220 -229.
109. Magklara A, Scorilas A, Catalona WJ, Diamandis EP. The Combination of Human Glandular Kallikrein and Free Prostate-specific Antigen (PSA) Enhances Discrimination between Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia in Patients with. *Moderately Increased Total PSA. Clinical Chemistry* 1999; 45:11: 1960-1966.
110. Kwiatkowski MK, Recker F, Piironen T, Pettersson K, Otto T, Wernli M, Tscholl R. In prostatism patients the ratio of human glandular kallikrein to free PSA improves the discrimination between prostate cancer and benign hyperplasia. *within the diagnostic "gray zone" of total PSA 4 to 10 ng/mL. Urology*. 1998 Sep;52(3):360-5.
111. 1995, Bunting PS: A guide to the interpretation of serum prostate specific antigen levels. *Clin Biochem. and* 28:221-241.

112. Stephan C, Jung K, Soosaipillai A, Yousef GM, Cammann H, Meyer H, Xu C, Diamandis EP. Clinical utility of human glandular kallikrein 2 within a neural network for prostate cancer detection. *BJU Int.* 2005 Sep and 96(4):521-7.
113. Babaian RJ, Fritsche H, Ayala A, Bhadkamkar V, Johnston DA, Naccarato W and Zhang Z. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostatespecific antigen reflex range of 2.5– 4.0 ng/mL. *Urology* 2000 and 1000–6, 56:.
114. Thakur V, Singh PP, Talwar M and Mukherjee U. Utility of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratio in diagnosis of prostate carcinoma. *Dis Markers.* 2003-2004;19(6):287-92.
115. Lilja H, Ulmert D, Björk T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, Abrahamsson PA, Vickers AJ and Berglund G. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 1;25(4):431-6.
116. Axelsson SE. Preclinical imaging of prostate cancer using radiolabeled antibodies. Lund University, Sweden and 2013.13-19.
117. Dehm SM, Tindall DJ. Molecular regulation of androgen action in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2006 and 99:333-44.
118. Gilgunn S, Conroy PJ, Saldova R, Rudd PM and O'Kennedy RJ. Aberrant PSA glycosylation--a sweet predictor of prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2013 Feb and 10(2):99-107.