دار المنظومة
DAR ALMANDUMAH
الرواد في قواعد المعلومات العربية

العنوان:	إستقصاءات مستويات PSA والفوسفاتاز الحامضية عند الذكور الأسوياء فوق سن الخمسين ومرضى سرطان البروستات
المؤلف الرئيسي:	داويديان، أننا
مؤلفين آخرين:	بازرباشي، محمد بديع، حديد، ابراهيم(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2001
موقع:	حلب
الصفحات:	1 - 79
رقم MD:	582336
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة حلب
الكلية:	كلية الطب
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	سرطان البرستات، مرضى البروستات ، التشخيص، المختبرات الطبية
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/582336

© 2020 دار المنظومة. جميع الحقوق محفوظة.
هذه المادة متاحة بناء على الإتفاق الموقع مع أصحاب حقوق النشر، علما أن جميع حقوق النشر محفوظة. يمكنك تحميل أو طباعة هذه المادة للاستخدام الشخصي فقط، ويمنع النسخ أو التحويل أو النشر عبر أي وسيلة (مثل مواقع الانترنت أو البريد الالكتروني) دون تصريح خطي من أصحاب حقوق النشر أو دار المنظومة.

جامعة حلب
كلية الطب
قسم الطب المخبري

استقصاءات مستويات الـ PSA والفوسفاتاز الحامضية عند الذكور الأسوياء فوق سن الخمسين ومرضى سرطان البروستات

رسالة قدمت لنيل شهادة الدراسات العليا في الطب المخبري

إعداد

الدكتورة : انا داويديان

بإشراف

الدكتور : ابراهيم حديد
مدرس في قسم الجراحة البولية
كلية الطب – جامعة حلب

الدكتور : محمد بديع بازرباشي
الأستاذ في قسم الأمراض الباطنة
كلية الطب – جامعة حلب

١٤٢٢ هـ
٢٠٠١ م

جامعة حلب
كلية الطب
قسم الطب المخبري

استقصاءات مستويات الـ PSA والفوسفاتاز الحامضية عند الذكور الأسوياء فوق سن الخمسين ومرضى سرطان البروستات

رسالة قدمت لنيل شهادة الدراسات العليا في الطب المخبري

إعداد

الدكتورة : انا داويديان

بإشراف

الدكتور : ابراهيم حديد
مدرس في قسم الجراحة البولية
كلية الطب – جامعة حلب

الدكتور : محمد بديع بازرباشي
الأستاذ في قسم الأمراض الباطنة
كلية الطب – جامعة حلب

قدمت هذه الرسالة استكمالا لمتطلبات نيل شهادة الدراسات العليا في الطب المخبري في كلية الطب – جامعة حلب .

١٤٢٢ هـ
٢٠٠١ م

" شهادة "

أشـــهد أن العمـــل الموصوف في هذه الرسالة هو نتيجة بحث قامت به المرشحة الدكـــتورة اننا داويديان طالبة الدراسات العليا في قسم الطب المخبري بكلية الطب – جامعـــة حلـــب بإشراف الأستاذ الدكتور **محمد بديع بازرباشي** الأستاذ في قسم الطـــب المخبري في كلية الطب – جامعة حلب ، و الدكتور **ابراهيم حديد** مدرس في قسم الجراحة البولية كلية الطب – جامعة حلب .

وأي رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع هو موثق في النص .

المرشحة

الدكتورة اننا داويديان

المشرفان على الرسالة

الدكتور ابراهيم حديد

الأستاذ الدكتور محمد بديع بازرباشي

" تصريح "

أصرح بأن هذا البحث : " استقصاءات مستويات الـــ PSA والفوسفاتاز الحامضية عـــند الذكور الأسوياء فوق الخمسين ومرضى سرطان البروستات " لم يسبق أن قبل للحصول على أي شهادة ولا هو مقدم حاليا للحصول على أي شهادة أخرى .

المرشحة

الدكتورة اننا داويديان

نوقشت هذه الرسالة بتاريخ / / ٢٠٠١ م

وأجيزت

المشرفان على الرسالة

الدكتور ابراهيم حديد الأستاذ الدكتور محمد بديع بازرباشي

كلمة شكر

لا يسعني وأنا على أعتاب نهاية مرحلة من مسيرتي العلمية إلا أن أتوجه بالشكر الجزيل والاحترام لكل من أغناني بعلمه ومعرفته وخبرته خلال مراحل دراستي.

وأخص بالشكر والامتنان المعلم الفاضل والأستاذ الدكتور :محمد بديع بازرباشي الذي أغنى هذه الدراسة بعلمه وخبرته وتفضل بالإشراف عليها وإخراجها إلى حيز النور.

كما أتقدم بالشكر أيضاً إلى الدكتور ابراهيم حديد الذي ساهم بالإشراف على هذه الرسالة بملاحظاته وآرائه القيمة.

والشكر الجزيل لكل من ساعدني في إنجاز هذه الرسالة

د.اغنا داويديان

المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
– المقدمة	١
– الباب الأول : الدراسة النظرية	٣
الفصل الأول : المستضد السرطاني الموثي	٣
الفصل الثاني : مستوى المستضد في المصل	٧
الفصل الثالث : المعايرات النوعية للمستضد السرطاني الموثي	١٠
الفصل الرابع : الكاليكرين البشري ٢	١٥
الفصل الخامس : علاقة سرطانة الموثة مع الوراثة	١٦
الفصل السادس : الفوسفاتاز الحامضية	١٨
– الباب الثاني	
– الفصل الأول : عينات البحث	٢٠
– الفصل الثاني : جمع العينات	٢١
استمارة البحث	٢٢
– الفصل الثالث : الطرائق المخبرية المستخدمة	٢٣
– الفصل الرابع : الطرائق الإحصائية المستخدمة	٣١
الباب الثالث :	
– الفصل الأول : النتائج	٣٣
– الفصل الثاني : المناقشة	٥٥
الخلاصة	٥٨
التوصيات	٦٠
مصادر البحث والمراجع	٧٥
ملخص باللغة الأجنبية	

فهرس الأشكال

رقم الشكل	الموضوع	رقم الصفحة
١	يبيـــن نسبة توزع الأشخاص الأسوياء ظاهرياً ومرضى سرطانة الموثة	٣٣
٢	يبيـــن الـــتوزع التكراري لقيم المستضد السرطاني الموثي الكلي عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٣٦
٣	يبيـــن الـــتوزع التكراري لقيم المستضد السرطاني الموثي الكلي عند مرضى سرطانة الموثة	٣٧
٤	يبين التوزع التكراري لقيم المستضد السرطاني الموثي الحر عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٣٧
٥	يبين التوزع التكراري لقيم المستضد السرطاني الموثي الحر عند مرضى سرطانة الموثة	٣٨
٦	يبيـــن التوزع التكراري لقيم الفوسفاتاز الحامضية عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٣٩
٧	يبيـــن الـــتوزع التكراري لقيم الفوسفاتاز الحامضية عند مرضى سرطانة الموثة	٣٩
٨	يبيـــن الـــتوزع التكراري لقيم الفوسفاتاز الحامضية الموثية عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٠
٩	يبيـــن الـــتوزع التكراري لقيم الفوسفاتاز الحامضية الموثية عند مرضى سرطانة الموثة	٤١
١٠	يبيـــن النســـب المـــئوية للمستضد السرطاني الموثي الكلي عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٢
١١	يبيـــن الـــتوزع التكراري للمستضد السرطاني الموثي الكلي عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٢
١٢	يبين توزع النسب المئوية للـــ cut-off عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٣
١٣	يبيـــن الـــتوزع التكراري للـــ cut-off عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٣

رقم الشكل	الموضوع	رقم الصفحة
١٤	يبين توزع النسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٤
١٥	يبين التوزع التكراري للنسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٥
١٦	يبين النسب المئوية للنسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية الموثية عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٦
١٧	يبين التوزع التكراري للنسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية الموثية عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٦
١٨	يبين النسب المئوية للـ cut-off عند مرضى سرطانة الموثة	٤٧
١٩	يبين التوزع التكراري للـ cut-off عند مرضى سرطانة الموثة	٤٧
٢٠	يبين توزع النسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية عند مرضى سرطانة الموثة	٤٨
٢١	يبين التوزع التكراري للنسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية عند مرضى سرطانة الموثة	٤٩
٢٢	يبين توزع النسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية الموثية عند مرضى سرطانة الموثة	٥٠
٢٣	يبين التوزع التكراري للفوسفاتاز الحامضية الموثية عند مرضى سرطانة الموثة	٥٠

فهرس الجداول

رقم الجدول	الموضوع	رقم الصفحة
١	يبين النسبة المئوية لكل من الأشخاص الأسوياء ظاهرياً ومرضى سرطانة الموثة	٣٣
٢	يبين $\bar{X}$ و SD للنتائج المخبرية لدى مجموعة الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٣٤
٣	يبين $\bar{X}$ و SD للنتائج المخبرية لدى مجموعة مرضى سرطانة الموثة	٣٥
٤	يبين النسب المئوية للمستضد السرطاني الموثي الكلي عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤١
٥	يبين النسب المئوية للـ cut-off عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٣
٦	يبين النسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٤
٧	يبين النسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية الموثية عند الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٤٥
٨	يبين النسب المئوية للـ cut-off عند مرضى سرطانة الموثة	٤٧
٩	يبين النسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية عند مرضى سرطانة الموثة	٤٨
١٠	يبين النسب المئوية للفوسفاتاز الحامضية الموثية عند مرضى سرطانة الموثة	٤٩
١١	يبين اختبار t بين ACP و PSA لدى الأشخاص الأسوياء ظاهرياً مرضى سرطانة الموثة	٥١
١٢	يبين اختبار t بين PAP و PSA لدى الأشخاص الأسوياء ظاهرياً ومرضى سرطانة الموثة	٥٢
١٣	يبين اختبار t للمستضد السرطاني الموثي بين الأشخاص الأسوياء ظاهرياً ومرضى سرطانة الموثة	٥٢
١٤	يبين اختبار t للفوسفاتاز الحامضية بين الأشخاص الأسوياء ظاهرياً ومرضى سرطانة الموثة	٥٣

رقم الجدول	الموضوع	رقم الصفحة
١٥	يبيـــن اختـــبار t للفوسفاتاز الحامضية الموثية بين الأشخاص الأسوياء ظاهرياً ومرضى سرطانة الموثة	٥٣
١٦	يبيـــن اختبار t للـــ cut-off بين الأشخاص الأسوياء ظاهرياً ومرضى سرطانة الموثة	٥٤
١٧	يبيـــن النـــتائج المخـــبرية لـــدى مجموعة الأشخاص الأسوياء ظاهرياً	٦١
١٨	يبين النتائج المخبرية لدى مجموعة مرضى سرطانة الموثة	٧٣

المقدّمة

تعتبر سرطانة الموثة الغدية السبب الثاني للوفاة الناجمة عن أمراض السرطان عند الرجال وذلك بعد سرطانة الرئة .

وقد قدر المجمع الأمريكي للسرطان عام ١٩٩٨ م أنه سوف يتم تشخيص ١٨٤٥٠٠ حالة سرطانة موثة ، وسيتم وفاة ٣٩٢٠٠ رجل نتيجة هذا المرض ، ولقد ازداد عدد الحالات بشكل ملحوظ بين عامي ١٩٩٨ – ٢٠٠٠ م بسبب تطور وسائل التشخيص وبفضل اكتشاف المستضد السرطاني الموثي ودوره في الكشف المبكر عن سرطانة الموثة .

إن نسبة سرطانة الموثة تزداد مع تقدم العمر ولا سيما بعد عمر الخامسة والستين حيث يتم كشف حولي ٧٥ % من حالات السرطانة بعد هذا العمر .

إن هذه السرطانة تتميز بسير طويل في أغلب الحالات مؤدية بذلك إلى تخفيض أرجحية السرطان كمسبب للوفاة ، وإنه من الضروري تعيين الرجال الذين سيخضعون لعمليات المسح ولا سيما المتقدمين بالعمر وخاصة فوق سن السبعين عاماً ، وكشف حالات سرطانة الموثة ، ومن ثم التشخيص وتطبيق المعالجة النوعية الفعالة .

إجراء المسح للكشف عن سرطانة الموثة .

إن أهمية أي مسح لأي مرض هي إنقاص معدل الإمراضية أو معدل الوفيات أو كليهما معاً ، وإن إجراء المسح باستخدام المستضد السرطاني الموثي عند الرجال غير العرضيين بمختلف الفئات العمرية كان مثيراً للجدل ، وذلك بسبب عدم وجود أدلة قوية على قدرة المستضد على إنقاص معدل الوفيات في التجارب العشوائية .

يلعب المسح عن سرطانة الموثة دوراً هاماً في كشف السرطانات الصغيرة الحجم والمنتشرة والتي لا تتظاهر بأعراض سريرية هامة ، ويتم الكشف عنها من خلال المعلومات المتوفرة التي يعطيها المس الشرجي والمستضد السرطاني الموثي .

وهنا يخطر السؤال التالي عن المسح : هل زاد هذا المسح من قدرة الأطباء على الكشف عن عدد كافٍ من السرطانات الصغيرة الغازية أم كَشَفَ عدداً لا بأس به من الحالات ومعالجتها ؟

لقد أوصى المجمع الأمريكي للسرطان بضرورة إجراء الفحص السنوي الدوري للرجال فوق سن الخمسين عاماً والذي يتضمن إجراء المس الشرجي وقياس المستضد السرطاني الموثي ، وكذلك فحص الرجال فوق سن الأربعين عاماً والمؤهبين للإصابة بسرطانة الموثة كالأمريكيين من أصل أفريقي حيث يوجد لديهم استعداد عائلي للإصابة بأمراض السرطان ، وبالإضافة إلى ذلك فإن التوصيات الآن توجه للبحث عن محاسن ومساوئ إجراء المسح بشكل عام .

ولعل من أهم أسباب إجراء المسح هو الاعتماد على حقيقة أن الكشف المبكر عن السرطان عندما يكون موضّعاً ينقص معدل الوفيات بوجود اختيارات المعالجة الشافية ، بالإضافة إلى أن الفحوص الدورية من المس الشرجي وقياس المستضد الموثي تعتبر اختبارات بسيطة ، أما السبب الأساسي لعدم إجراء المسح فهو أنه يزيد من الأذية أكثر من قدرته على تحسين الصحة عند مجموعة كبيرة من الناس.

إن معظم الرجال يموتون وعندهم سرطانة موثة ولا تكون هذه السرطانة هي السبب المباشر للوفاة ، وبشكل عام تكون حالة المرضى سيئة مع سرطانة سيئة التمايز مع أو بدون معالجتها.

- الباب الأول -

الدراسة النظرية

- الفصل الأول :

- المستضد السرطاني الموثي

يعتبر المستضد السرطاني الموثي من أهم الواسمات السرطانية التي تم الكشف عنها في القرن الماضي ، وهو من الواسمات السرطانية القليلة التي تتميز بصفة النوعية تجاه النسيج الذي يفرزها ، وبما أن سرطانة الموثة هي السرطانة الرئيسية التي تصيب الرجل الكهل فلا بد من إيجاد طرق تمكن الأطباء من الكشف المبكر عن هذا الورم الخبيث ، وقد تم إعادة النظر في دور هذا المستضد في كشف سرطانة الموثة من قبل أوسترلنغ وتشو .

١- كيميا حيوية المستضد السرطاني الموثي : Biochemistry of PSA

تم اكتشاف المستضد السرطاني الموثي عام ١٩٧١ في السائل المنوي ثم تم عزله عن النسيج الموثي لذلك سمي بهذا الاسم .

إن المستضد السرطاني الموثي هو بروتين سكري وحيد السلسلة حيث تشكل الكربوهيدرات ٧ % من بنيته ، ويحوي هذا المستضد على ٢٤٠ ثمالة حمض أميني و ٤ سلاسل سكرية جانبية ، حيث تتصل هذه السلاسل بكل من الحمض الأميني الرقم ٤٥ (أسبارجين) ، ٦٩ (سيرين) ، ٧٠ (تيريونين) ، ٧١ (سيرين) ويشكل الإيزوليوسين النهاية الأمينية للمستضد بينما يشكل البرولين النهاية الكربونية .

يقدر الوزن الجزيئي للمستضد السرطاني ٣٤٠٠٠ ، ويوجد الجين المشفر لهذا المستضد على الصبغي ١٩ الذي يشبه في بنيته الجين المشفر للكاكيلرين .

٢ – الناحية الوظيفية للمستضد السرطاني الموثي

يعتـبر المستضد السرطاني الموثي أنزيماً حالاً للبروتين (سيرين بروتياز) الذي تنـتجه ظهاريـة غدد الموثة السليمة والخبيثة والغدد المجاورة للإحليل عند الذكر ويساهم في تمييع السائل المنوي ، حيث يوجد في هذا السائل بتراكيز عالية (مغ / مل) ، بينما يوجد في المصل بتراكيز منخفضة (نغ / مل) .

٤ – ارتباط المستضد بالبروتين Protein binding

إن المستضـد السـرطاني الموثي الفعال أنزيمياً والذي يتسرب إلى السائل خارج الخلـوي والمصـل يتم تثبيط فعاليته بارتباطه مع ألفا – ١ –أنتي كيموتريبسين و ألفـا – ٢ – ماكروغلوبين ، في الواقع فإن جزءاً صغيراً فقط من المستضد يبقى حـراً في المصل وحتى الآن فإنه من غير المعروف فيما إذا كان الجزء الحر من المستضد يظهر أي فعالية أنزيمية .

يعتـبر الماكروغلوبين والأنتي كيموتريبسين مثبطات للبروتياز الذي ينتج من قبل الكبد ويوجد بكميات تفوق كمية المستضد في المصل بـ ١٠ ٤ ضعف .

لا يمكـن كشف المستضد السرطاني الموثي المرتبط بـألفا – ٢ – ماكروغلوبين بالطـرق المناعية وذلك بسبب الدرع الفراغي ، بينما الجزء المرتبط مع ا لأنتي كيموتريبسين يملك كمية كافية من المواقع المستضدية epitopes معرضة للتفاعل مع الأضداد المضادة للمستضد السرطاني الموثي .

إن المعقـد المستضد مع الأنتي كيموتريبسين هو أكبر شكل جزيئي للمستضد في المصل ، ويوجد جزء صغير منه بشكل حر دون ارتباطه مع مضادات البروتياز إلى جانب الآلاف من جزيئات الأنتي كيموتريبسن في المصل . تقول الاكتشافات الحديـثة إن ذلك الجزء من المستضد المرتبط مع الأنتي كيموتريبسين يكون عالياً بصورة هامة في السرطان أكثر من ضخامة الموثة السليمة .

إن الارتباط العالي للمستضد مع الأنتي كيموتريبسين في السرطان قد يكون بسبب التغيرات البنيوية في جزيء المستضد الذي تنتجه الخلايا السرطانية .

وبشكل مشابه فإن المريض الموضوع على التحال والذي يتعرض لعملية استئصال المـــثانة والموثة بسبب وجود سرطانة موثة موضعة ، فإن نصف عمر المستضد الموثـــي يـــبقى ٣ أيام مشيراً إلى أن تصفية المستضد السرطاني الموثي لا تتأثر بالمراحل النهائية من قصور الكلية .

بعـــد الأذية الكبدية سواء برباعي كلور الكربون أو ربط القناة الصفراوية العامة ، يـــزداد نصف عمر المستضد بشكل بسيط عند الفئران المصابين بأورام LNCaP مـــع ذلك لكي تتأثر تصفية المستضد يجب أن تحدث أذية كبدية قاتلة ، الأمر الذي يوحي بعدم تأثر معدل التصفية بوجود خلل وظيفي في الكبد .

عـــلاوة على ذلك فإن المستضد المرتبط بالأنتي كيموتريبسين من المحتمل أن تتم تصـــفيته عـــبر الكبد ، وقد لا تكون سرعة تصفية المستضد في معظم الظروف محدداً هاماً لمستوى المستضد الجائل في المصل .

<u>– علاقة المستضد بالهرمونات</u>

يتأثر المستضد السرطاني الموثي بتراكيز الإندروجينات بشدة ، حيث يميز الكشف المناعي النسيجي الكيماوي للمستضد ضمن الموثة عن قمتين : الأولى بين الشهر ∴ – ٦ والثانـــية بعد ١٠ سنين ، وهذا يتعلق مباشرة بتراكيز التستوسترون ويمكـــن كشـــف المستضـــد عند البلوغ مع زيادة تراكيز كل الهرمون اللوتيئني والتستوسترون.

- الفصل الثاني

- مستوى المستضد في المصل :

يرتفع مستوى المستضد في المصل نتيجة تمزق البناء الموثي الطبيعي الذي يسمح بانتشـــار المستضد ضمن النسيج الموثي ومن ثم إلى الدوران ، ويمكن أن يحدث ذلك عند إصابة غدة الموثة بآفة أو نتيجة المناورات عليها كتمسيدها أو أخذ خزعة منها .

عـــند إحداث رض على غدة الموثة نتيجة أخذ خزعة منها يتحرر المستضد إلى الـــدوران وبعدها يحتاج لأربعة أسابيع حتى يعود إلى القيم السوية . كما أن المس الشـــرجي يسبب ارتفاع مستوى المستضد في المصل ، لكن هذا الارتفاع لا يشكل مشـــكلة ســـريرية بســـبب بقائه ضمن مجال خطأ المعايرة ونادراً ما يسبب نتائج إيجابية كاذبة .

وقد وجد في دراسة أجريت على ١٠٠ رجل تراوح أعمارهم بين ٢٠ – ٣٥ عاماً أن دفـــق الســـائل المنوي يخفض من مستوى المستضد الموثي يوماً واحداً فقط ، لذلك لا بد من الاستفسار عن الفعالية الجنسية عند الرجل التي تعتبر ضرورية عند تفسير نتائج مستوى المستضد الموثي في المصل .

إن وجـــود آفة في غدة الموثة (سرطانة الموثة ، ضخامة الموثة السليمة ، التهاب الموثة) هو أهم عامل مؤثر على مستوى المستضد في المصل ، حيث إن ارتفاعه يمكـــن أن يشير إلى وجود مرض موثي ، ولكن ليس كل مرضى سرطانة الموثة لديهم ارتفاع في مستوى المستضد ، لذلك فإن مستوى المستضد ليس نوعياً لوجود سرطانة الموثة .

يمكـــن أن يـــنخفض مستوى المستضد في المصل بعد معالجة المرضى المصابين بســـرطانة الموثة أو الضخامة السليمة وذلك بسبب نقص حجم الظهارية المسؤولة عن إفراز المستضد ونقص كمية المستضد المفرز من قبل كل خلية .

ومـــن المعالجات التي تؤدي لانخفاض المستضد : استئصال الخصيتين ، مماثلات الهـــرمون المحـــرر للهـــرمون اللوتيئني luteinizing hormone-releasing hormone ، المعالجـــة الشـــعاعية ، الاستئصال الجراحي التام لغدة الموثة سواء بســـبب ســـرطانة الموثة أو الضخامة السليمة ، ودواء الفنياستيريد finasteride وهـــذه الأخـــيرة تثبط ٥ – ألفا ريداكيتاز حيث إنها تخفض مستوى المستضد إلى نصـــف كميته وذلك بعد ١٢ شهراً من المعالجة ، لذلك لا بد من معايرة المستضد قـــبل المعالجة ومتابعتها أثناء المعالجة ، وعند عدم انخفاض مستواه بعد ١٢ شـــهراً من المعالجة إلى نصف كميته قد يدل ذلك على أن هؤلاء المرضى يعانون من سرطانة موثة كامنة .

لا بـــد مـــن الأخذ بعين الاعتبار عند تفسير قيم المستضد الإجراءات التشخيصية والعلاجية ، وأن الاستخدام الروتيني للمستضد يزيد من قدرته على كشف سرطانة الموثـــة كمـــا أنه يزيد من قدرة المس الشرجي على كشف السرطانة ، وأن قدرة التركـــيز المرتفع للمستضد للكشف عن السرطانة المثبتة بالخزعة أكثر من قدرة المس الشرجي أو التصوير بالأمواج فوق الصوتية غير الطبيعي .

إن خطـــورة الإصـــابة بالسرطان تتعلق مباشرة مع مستوى المستضد رغم وجود اخـــتلافات بيـــن الدراســـات المجراة ، مع الانتباه إلى المجموعة المختارة وأخذ الخـــزعة فإن فرصة الإصابة بسرطانة الموثة هي ١ / ٥٠ عند مستوى مستضد أقـــل مـــن ٤ نغ / مل، و ١ / ٣ عند مستوى ٤ نغ / مل ، و ١ / ٤ عند مستوى بين ٤ – ١٠ نغ / مل و ١ / ٣ – ٢ / ٣ عند مستوى أكثر من ١٠ نغ / مل .

عـــند مقارنـــة المستضد مع تصوير الثدي تظهر قدرة ارتفاع المستضد عند رجل فـــوق سن الخمسين في كشف سرطانة الموثة أكثر بمثلين من قدرة تصوير الثدي في كشف السرطان عند امرأة فوق سن الخمسين ولديها تصوير شعاعي للثدي مع معطيات مرضية .

يـــرتفع مســـتوى المستضد عند الكهول بسبب انتشار ضخامة الموثة السليمة لذلك ركزت الدراسات الحديثة على تطوير طرق قادرة على تمييز سرطانة الموثة عن الضـــخامة الســـليمة ، مـــنها تحديـــد مستوى المستضد حسب العمر أو ما يسمى

المستضـــد النوعي للعمر ، تحديد مستوى المستضد حسب حجم الغدة أو ما يسمى كثافة المستضد ، وتقييم معدل تغير المستضد أو سرعة المستضد ، كلها تم تقييمها كطرق قادرة على توقع قيم المستضد المشخصة للسرطانة .

ومـــع حلول المعايرات النوعية للتقييم الكمي للأشكال الجزيئية للمستضد تم تقييم طريقة مقايسة المستضد الحر للتفريق بين الضخامة السليمة وسرطانة الموثة .

-الفصل الثالث

-المعايرات النوعية للمستضد السرطاني الموثي

- <u>المجال المرجعي للمستضد السرطاني الموثي حسب العمر</u> :

Age - specific PSA Reference Ranges

لقـد تم إجراء دراسة على رجال سليمين بمختلف الأعمار للحصول على المجال السوي لقيم المستضد حسب العمر وهي

٤٠ – ٥٠ سنة	∴ – ٢,٥ نغ / مل
٥٠ – ٦٠ سنة	∴ – ٣,٥ نغ / مل
٦٠ – ٧٠ سنة	∴ – ٤,٥ نغ / مل
٧٠ – ٨٠ سنة	∴ – ٦,٥ نغ / مل

يزداد مستوى المستضد مع تقدم العمر بسبب زيادة حجم الغدة . وإن استخدام قيمة المستضـد ٤ نغ / مل يساهم إلى حد ما في الكشف عن أكبر عدد من السرطانات ،ولكن أحياناً يتطلب الأمر منا أن نشك بسرطانة الموثة حتى مع قيم أقل من ٤ نغ / مل، خاصة عند وجود عوامل خطورة أخرى كالقصة العائلية والعرق الأسود .

- <u>كـثافة المستضـد السـرطاني الموثي : **prostate - specific Antigen Density**</u>

وهـي طـريقة أخـرى لتحسين نوعية المستضد ، وتمثل إيجاد علاقة بين كمية المستضـد فـي المصـل مـع حجـم الموثة باستخدام ما يسمى بكثافة المستضد السـرطاني الموثـي : وهـي حاصـل قسمة كمية المستضد حجم الموثة مقاساً بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم .

تعـتمد كـثافة المستضد على المفهوم التالي : إنه في سرطانة الموثة سوف يزداد مسـتوى المستضد في المصل أكثر من زيادته في الضخامة السليمة ، أو في حال النسيج الطبيعي لغدة الموثة .

تقـترح الدراســات الحديـثة أن كثافة المستضد تساعد على التفريق بين ضخامة الموثة السليمة وسرطانة الموثة .

وقد قدم بنسون (Benson) وزملاؤه تقريراً عن متوسط كثافة المستضد عند ٤١ مريضاً مصاباً بضخامة الموثة السليمة ، وقد كان ٠,٠٤ بينما كان ٠,٥٨ في ٢٠ مريضاً مصاباً بسرطانة الموثة ، وقد اقترحوا حداً لكثافة المستضد وهي ٠,١٥ .

ومع ذلك لم تؤخذ خزع من المرضى حيث كانت عندهم الكثافة ٠,١٥ في هذه الدراسة التمهيدية ، وهكذا لم يكن من المستطاع قياس نسبة السلبية الحقيقية . وقد اقترحت الدراسات اللاحقة من قبل سيمن Simon وزملائه أن كثافة المستضد تساعد وبشكل أفضل في معرفة المرضى حيث وجد عندهم ارتفاع متوسط للمستضد السرطاني الموثي بين ٤ – ١٠ نغ / مل، وفحص شرجي طبيعي ، وتصوير بالأمواج فوق الصوتية طبيعي أيضاً فيما إذا كان هؤلاء المرضى يحتاجون لخزعة أو متابعة عند الزيادة المتسلسلة .

وعلى الرغم من أن مكتشفين آخرين وجدوا أيضاً قدرة كثافة المستضد في التفريق بيــن السرطانة والضخامة السليمة عند الرجال والذين يكون المستضد السرطاني الموثــي عندهم مرتفعاً بشكل وسطي ، وكذلك قدم آخرون تقريراً يشير إلى عدم أهمــية كثافة المستضد عند قياس المستضد وحده عند المرضى الخاضعين لخزعة الموثة .

إن التضــارب فــي مــدى قـدرة كثافة المستضد في تزويد معلومات أكثر من المستضــد لوحــده يعــود إلى صعوبة الحصول على معطيات دقيقة لحجم الموثة باســتخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المستقيم ، بالإضافة إلى اختلاف المحــتوى الظهاري والسدوي بين غدد الموثة والذي يعود إلى اختلاف واضح في كمــية المستضد المنتجة لكل غرام من نسيج الموثة . وحتى الآن لا توجد طريقة غير باضعة للكشف عن حجم الظهارية المسؤولة عن إفراز المستضد .

سـرعة المستضـد السـرطاني الموثي : Prostate - Specific Antigen Velocity

يسـمى معدل تغير المستضد عبر الزمن بسرعة المستضد ، ومن خلال الدراسة الطويلة التي أجراها كارتر Carter وزملاؤه وبالعودة إلى النتائج السابقة فإنهم وجـدوا أنـه إذا كانت سرعة المستضد أكبر من ٠,٧٥ مكغ/ لتر فهو مؤكد قوي على وجود سرطانة موثة .

تـزداد النوعـية حوالي ٩٠ % في تشخيص سرطانة الموثة عندما تكون السرعة أكبر من ٠,٧٥ مكغ / لتر خلال سنة واحدة .

إن الاخـتلاف فـي سرعة المستضد بين الضخامة السليمة وسرطانة الموثة كان واضـحاً قبل ٩ سنوات من تشخيص السرطانة ، وقد اقترح كاتيلونا Catelona وزمـلاؤه أن اعتبار سرعة المستضد ٠,٨ مكغ / لتر لكل سنة كحد للتفريق بين مرضـى الضخامة السليمة وسرطانة الموثة ، وإن متوسط سرعة المستضد عند الأشخاص المصابين بالسرطانة هو ٢,١٨ مكغ / لتر مقارنة مع ٠,٤٨ مكغ / لتر للرجال بدون سرطانة .

في نتائج مسح أجري على ٦٩٣ رجل ، اقترح برور Brawer وزملاؤه أنه إذا كانت سرعة المستضد أكبر من ٢٠ % كل سنة فإن ذلك يقترح وجود سرطانة موثة التي لا تحتاج لاستقصاءات أخرى .

وكانت قيمة التوقع الإيجابي عندما كانت سرعة المستضد أكبر من ٢٠ % كل سنة كانت ١٧,١ % في السنة الثانية و ١٨,٦ % في السنة الثالثة .

يسـمح إجراء القياسات المصلية للمستضد خلال فترة زمنية بإعطاء فكرة أفضل عن التغيرات المرضية لغدة الموثة أكثر من مقايسة وحيدة للمستضد وبالتالي يزيد مـن قيمة التوقع الإيجابية للمستضد والقدرة على تشخيص سرطانة الموثة عندما تكـون موضـعة . لكـن هـناك مشكلة واحدة في قياس سرعة المستضد وهي

الاختلافات الفردية للمستضد من قياس لآخر ، وهذا التغير قد يكون عالياً فيتراوح من ٥٠ % إلى ٧٠ % .

لـــم يعرف بعد الاستخدام الأمثل لسرعة المستضد وكثير من الأسئلة لا تزال غير معـــروفة فيما يتعلق بعدد المقايسات ، الفترة الزمنية بين الاختبارات وتأثير العمر على تفسير نتائج سرعة المستضد .

ويســـبب الاخـــتلافات الهامة بين القياسات عبر الزمن فإنه من الضروري إجراء القياس ثلاث مرات سنوياً على الأقل للحصول على نتائج دقيقة .

- الأشكال الجزيئية للمستضد السرطاني الموثي :

Molecular Forms of Prostate – Specific Antigen

إن اكتشاف وجود المستضد بشكليه المرتبط وغير المرتبط ضمن المصل وتطوير المعايـــرات لقياس هذه الأشكال الجزيئية يمكن أن يحسن قدرة المستضد في كشف السرطانة .

لقد وجد أن الجزء الأكبر من المستضد عند مرضى سرطانة الموثة مرتبط بالأنتي كيموتريبسين والجزء البسيط يكون حراً .

وحالـــياً يـــتم معايرة نسبة المستضد السرطاني الموثي الحر (غير المرتبط) إلى المستضـــد الكلي ويتم تفسيرها كما يلي : عندما تتحول خلايا غدة الموثة السليمة إلـــى خلايـــا خبيثة يميل المستضد المنتج من قبل الخلايا إلى التحرر إلى الدوران الدموي ، وهذا المستضد الحر الجائل في المصل يرتبط مع غليكوبروتينات مضادة للبروتياز وهذا الارتباط يثبط معظم المستضد الحر الموجود في الدوران . هذا فإن أيـــاً مـــن المستضد الحر والمتأذي (حيث يحدث انقطاع في السلسلة الأمينية) لا يرتبط مع البروتياز وبالتالي يبقى حراً .

ولأسباب غير معروفة فإن نسبة المستدضد الحر المئوية أقل في حال وجود سرطانة منه في حال وجود حالات سليمة أخرى والتي ترفع من مستوى المستضد الكلي .

عـــندما تكـــون الموثة متسرطنة فإن نسبة المستضد الحر تنخفض إلى ٢٥ % من نسبة المستضد الكلي في الدم وهذا ما يسمى نسبة المستضد الحر إلى الكلي ، بينما يبقى المستضد المتأذي حراً في الدم .

إن مقايســـة المستضد الحر تكشف المستضد غير المرتبط بينما مقايسة المستضد الكلي تكشف كلا المستضدين الحر والمرتبط .

- الفصل الرابع :

- الكاليكرين البشري ٢ hk_2 (الكاليكرين الغدي البشري)

الكاليكرين البشري ٢ hk_2 هو أنزيم سيرين بروتياز ويفرز بشكل أساسي من غدة الموثة ويوجد في السائل المنوي حيث يبلغ مستواه الوسطي ٦ مغ / مل .
وهـــناك تشابه كبير بين الكاليكرين البشري والمستضد السرطاني الموثي حيث أن ٧٩ % من السلسلة الأمينية متشابهة ، رغم ذلك فقد كشفت الدراسات الحديثة عن اختلافات بين الكاليكرين والمستضد الموثي .
بخـــلاف الفعالية الضعيفة المشابهة للكيموتريبسين التي يملكها المستضد السرطاني الموثي فإن الكاليكرين البشري hk_2 هو أنزيم فعال مشابه للتريبسين ويملك فعالية أنزيمية على الركيزة بحولي ٢٠٠٠٠ ضعف من فعالية المستضد عليها .
إن التشابه الكبير بين الأنزيمين الكاليكرين الغدي البشري والمستضد الموثي يؤدي إلـــى حدوث تصالب في فعاليات الأضداد المتعددة النسل وبعض الأضداد الوحيدة النســيلة ، ورغم أن الخلايا الظهارية لغدة الموثة تفرز النوعين من الأنزيمات إلا أن الكاليكرين الغدي البشري هو أكثر تعريفاً للخلايا السرطانية القليلة التمايز .
أمـــا بالنســبة لعمل الكاليكرين فهو يحول طليعة المستضد السرطاني الموثي من الشـــكل غـــير الفعال إلى شكله الفعال ، وهذا يشير إلى دور الكاليكرين في تفعيل المستضد الموثي .
وقد تم دراسة تنظيم الكاليكرين بواسطة مثبطات بروتياز خارج خلوية مختلفة وقد وجد أن مثبط بروتين C Protein C inhibitor (PCI) هو الوحيد القادر على تثبيط فعالية الكاليكرين بسرعة . كما أن شوارد الزنك الموجودة بتراكيز عالية في غدة الموثة قادرة على تثبيط فعالية الكاليكرين عند المستويات الجزيئية الصغيرة .