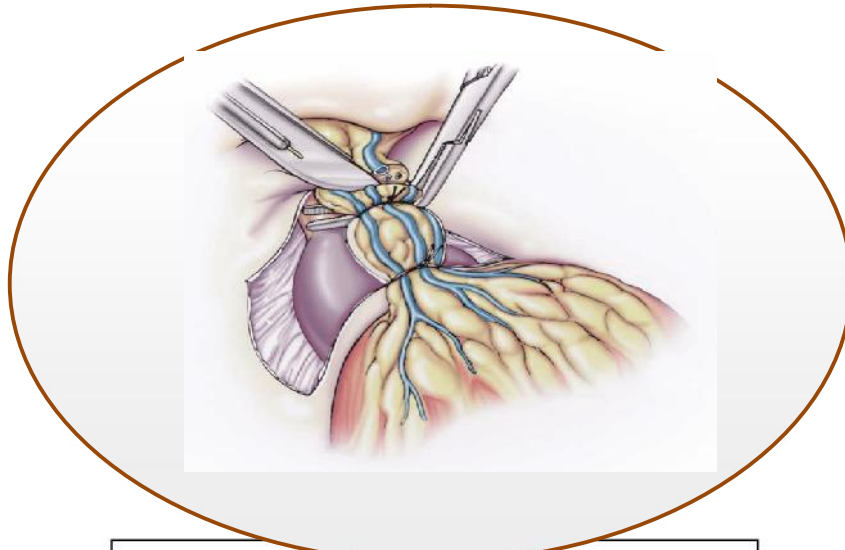


بیماری‌های پروستات

و

PSA



دکتر علیرضا پوررضا (DCLS)

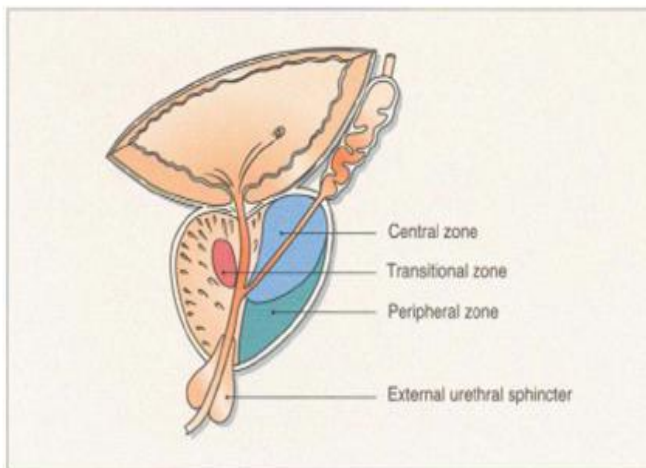
Doctor of clinical laboratory sciences

آزمایشگاه تشخیص طبی

بیماری‌های پروستات و ارتباط آن با PSA

می‌توان گفت کمتر مردی است که در طول عمر طبیعی به یکی از گرفتاری‌های غده پروستات دچار نشود. سرطان پروستات نیز یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در مردان است که اغلب مرگ‌ومیر ناشی از آن نیز بالاست. در اینجا اشاره‌ای بر پروستات و بیماری‌های آن شده و نقش PSA در تشخیص آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است. تأکید ما بیشتر یافته‌های آزمایشگاهی است، مباحث بالینی را به اساتید آن واگذار می‌کنیم.

آناتومی غده پروستات



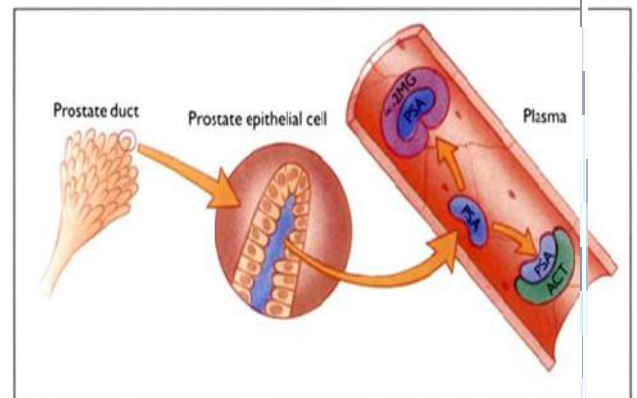
zones of the prostate (sagittal view)

پروستات از سه ناحیه جداگانه تشکیل شده است:

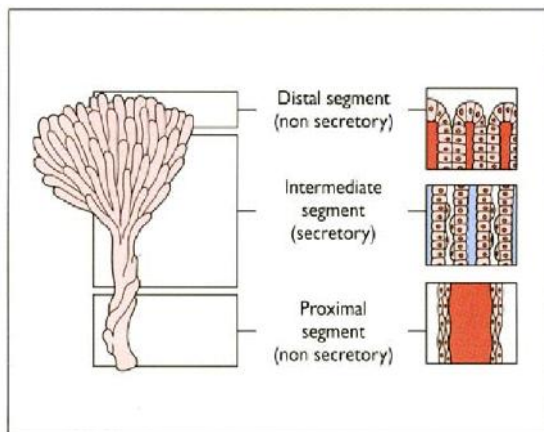
1- ناحیه مرکزی (Central zone)

2- ناحیه ترانزیشنال (Transitional zone)

3- ناحیه بیرونی (Peripheral zone)



PSA is elaborated by epithelial cells within the prostate. In the plasma, it may occur as free PSA or conjugated with either alpha-1-antichymotrypsin (ACT) or alpha-2-macroglobulin (α -2M/G).



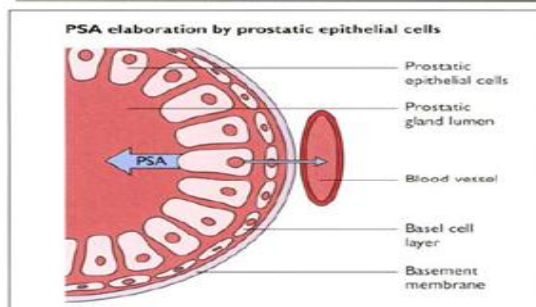
هیپرپلازی
خوش‌خیم
پروستات

در (BPH)

ناحیه

ترانزیشنال و

سرطان و همچنین عفونت‌ها در ناحیه پریفرال رخ می‌دهد. در برخی از



Prostate specific antigen (PSA) secretion.

حیوانات این سه ناحیه از همدیگر جدا هستند. در انسان پروستات از 20 غده شاخه‌مانند تشکیل شده است که توسط بافت عضلانی فیبری دربرگرفته شده است. هر مجرای ترشچی از سه قسمت دور (distal)، میانی و نزدیک (Proximal) تشکیل شده که قسمت میانی اپی‌تلیوم با سلول‌های بلند و استوانه‌ای شکل دارد که نقش اصلی آن ترشچی است. در ناحیه دیستال

سلول‌های اپی‌تلیال کوتاه‌تر بوده و پدیده آپوپتوز (apoptosis) یا مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول‌ها در آنجا بیشتر رخ می‌دهد.

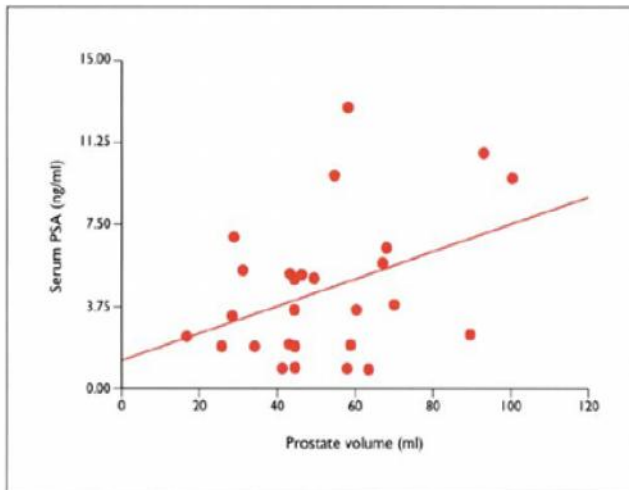
مهم‌ترین عملکرد پروستات ساخت PSA (Prostatic Specific Antigen) است. اگرچه PSA در کلینیک بیشتر به‌عنوان یک آنتی‌ژن توموری شناخته‌شده است ولی باید توجه داشت که PSA یک پروتئین طبیعی بدن است و عملکرد آن روان‌سازی یا (Liquifaction) مایع‌سینال در واژن است تا سبب آزادسازی اسپرماتوزوئیدها و حرکت آن‌ها به‌سوی تخمک شود. PSA مولکولی است با وزن مولکولی 34000 دالتون و از خانواده Kallikrein serin protease می‌باشد، از روی کروموزوم 16 کد می‌شود و ساخت آن با تشکیل داخل سلولی DHT (دی‌هیدروتستسترون که در واقع متابولیت فعال تستسترون است) افزایش می‌یابد.

*** نکته مهم این است که اگر PSA یک پروتئین ضروری و مفید است چرا در BPH و سرطان‌ها مقادیر آن در سرم افزایش می‌یابد؟**

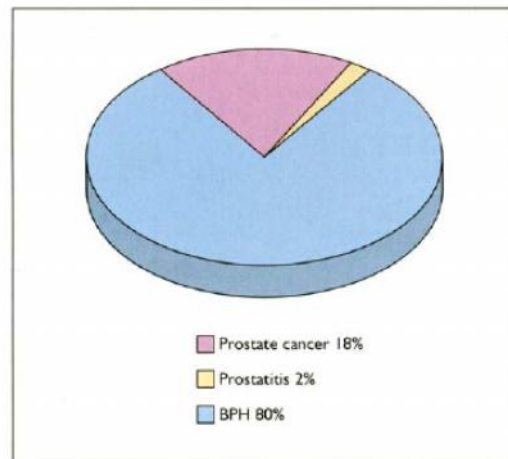
باید گفت که به‌طور طبیعی مقدار خیلی کمی (0.1%) از PSA از طریق دیواره بازال پروستات جذب و به خون راه پیدا می‌کند، بنابراین مقدار نرمال PSA در خون کمتر از 4ng/ml است. از طرفی از آنجاکه PSA یک پروتئاز قوی است و جایگاه عملکرد نرمال آن در سرم نیست، انتظار می‌رود که در سرم به شکل غیرفعال باشد، بنابراین بیشتر PSA سرمی به پروتئین‌هایی همانند آنتی‌کموتریپسین (ACT) و 2ماکروگلوبولین (2MG) باند شده است. مقدار کمی PSA نیز به‌صورت باند نشده و آزاد وجود دارد که به آن Free PSA می‌گویند.

در حالت‌های بیماری پروستات به‌ویژه در سرطان پروستات به دنبال آسیب و شکسته شدن لایه بازال و غشاء پایه، میزان نشستی PSA به خون افزایش می‌یابد و به‌عنوان یک نشانه پاتولوژیک شناخته می‌شود.

از طرفی می‌دانیم که با افزایش سن مقدار PSA به‌طور نرمال افزایش می‌یابد که به دنبال افزایش نشستی PSA به خون از طریق غشاء و همچنین به دنبال هایپرپلازی خوش‌خیم (BPH) که از سن 40 سال به بعد در مردان شروع می‌گردد، دیده می‌شود.



Prostate specific antigen (PSA) levels increase with prostatic enlargement.

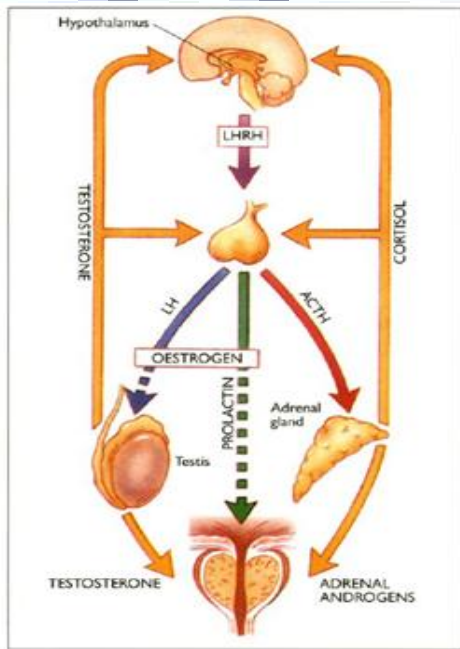


BPH is by far the most common condition in men who present with prostate problems.

*** نکته دیگر در این مورد این است که در مردان با سرطان پروستات به دلایلی که هنوز مشخص نشده است نسبت Free PSA/PSA کم می‌شود.**

مکانیزم‌های مولکولی هایپرپلازی پروستات

پنج تئوری درباره هایپرپلازی خوش خیم پروستات مطرح است:

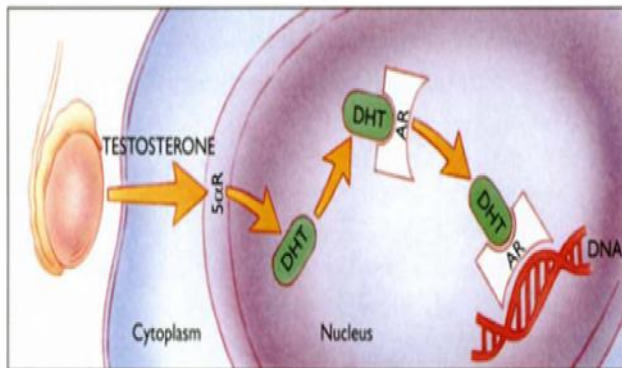


Normal control of androgen production and utilization. (ACTH, adrenocorticotrophic hormone; LH, luteinizing hormone; LHRH, luteinizing hormone releasing hormone.)

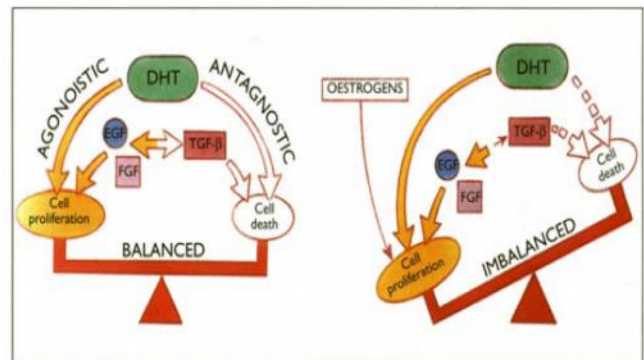
1- اثر DHT رشد پروستات توسط محور هیپوتالاموس-هیپوفیز کنترل می‌شود. هیپوتالاموس هورمون LHRH را به صورت دوره‌ای آزاد می‌کند که سبب افزایش ساخت LH از هیپوفیز می‌گردد. LH روی سلول‌های لیدیک بیضه اثر گذاشته و سبب ساخت و آزادسازی تستسترون می‌شود. تستسترون در سترم با SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) باند شده و مقادیر کمی به صورت آزاد می‌ماند که به داخل پروستات انتشار می‌یابد و پس از تبدیل شدن به DHT (Dihydrotestosterone) سبب هایپرپلازی سلول‌ها می‌شود. باید توجه داشت که حدود 5٪ تستسترون سرم در غده آدرنال تحت تأثیر ACTH ساخته می‌شود که به آن آندروژن‌های آدرنال می‌گویند و اغلب به شکل Androstendione و

Androstendiol می‌باشد. نقش آندروژن‌های آدرنالی در مردان نرمال کم است ولی به دنبال برداشتن بیضه و یا کاهش عملکرد آن، نقش آن‌ها به سرعت بالا می‌رود.

2- به هم خوردن تعادل تستسترون و استروژن: به دنبال افزایش سن به تدریج تستسترون آزاد کم ولی میزان استروژن آزاد بدون تغییر باقی می‌ماند، بنابراین تعادل بین تستسترون و استروژن به هم می‌خورد. استروژن از طریق افزایش رسپتورهای آندروژنی و کاهش مرگ سلولی سبب BPH پروستات می‌شود.



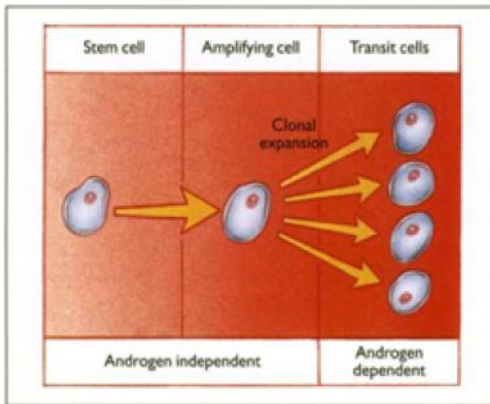
The dihydrotestosterone (DHT) theory for the development of BPH. Testosterone produced by the testes enters the prostate cell and is metabolized by 5 alpha reductase (5αR) to DHT. This potent androgen then binds to androgen receptors (AR) and promotes cell growth.



The reduced cell death theory proposes that BPH develops as a result of an imbalance of cell proliferation and cell death. (DHT, dihydrotestosterone; EGF, epidermal growth factor; FGF, fibroblast growth factor; TGF-β, transforming growth factor-beta.)

3- در سرم دو نوع فاکتور وجود دارد: یک دسته فاکتورهای

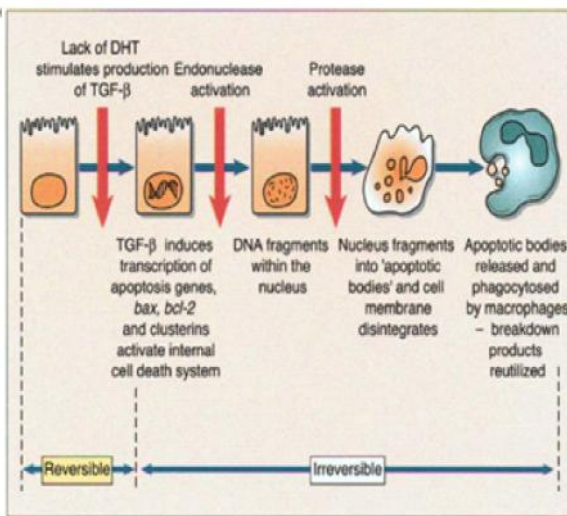
رشد سلول‌های پروستات هستند که از جمله می‌توان EGF (Epidermal Growth Factor) و PDGF (Platelet derived growth factor) را نام برد و دسته دوم سبب مهار رشد سلول‌ها می‌شوند، مانند TGF (Transforming growth factor). بالانس بین این دو دسته در حالت نرمال سبب تعادل در ساخت و مرگ سلول می‌شود. به هم خوردن تعادل به نفع افزایش فاکتورهای رشد سبب BPH می‌گردد.



4- کاهش مرگ سلولی: به دنبال افزایش سن در مردان پا به سن گذاشته، کاهش پاسخ به apoptosis ایجاد شده و نتیجه آن کاهش مرگ سلول و BPH است.

5- افزایش Stem Cell: این احتمال وجود دارد که با افزایش سن تعداد Stem cellها در پروستات زیاد شده و سبب BPH گردد.

The stem cell theory for the development of BPH. Stem cells produce amplifying cells which, in turn, give rise to androgen-dependent



علت سرطان پروستات:

علت بروز سرطان در پروستات در زمینه BPH و یا بدون وجود BPH فعال شدن انکوژنهایی مانند **C-erbB, C-myc, C-ras** است.

کاربرد بالینی PSA

PSA دارای حساسیت (Sensitivity) و ویژگی (Specificity) بالایی برای تشخیص و کنترل سرطان پروستات است. هیپرپلازی خوش خیم BPH، پروستاتیت حاد و انفارکتوسها می توانند سبب افزایش PSA

گردند. PSA یک مارکر عالی برای اسکرینینگ، تشخیص و پیشگویی بروز کانسر و پیگیری درمان کانسر پروستات است. در سالهای اخیر با استفاده از PSA، تشخیص زودرس سرطان پروستات سبب کاهش چشمگیر موارد سرطانهای پیشرفته پروستات و وقوع متاستازها از 30٪ از مواردی که جدید کشف می شود به 10٪ شده است. انجمن سرطان آمریکا اندازه گیری سالانه PSA برای مردان بالای 50 سال را لازم دانسته است. PSA همچنین در پیگیری سرطان مفید است. پس از پروستاکتومی رادیکال باید سطح PSA در خون به صفر برسد، درحالی که اگر بقایایی از بافت پروستات وجود داشته باشد مقداری PSA در خون قابل اندازه گیری است. نقش دیگر PSA در پیگیری جراحی سرطان پروستات است؛ هرگونه افزایش PSA به دنبال برداشتن پروستات نشانه کانسر یا متاستاز می باشد. باید توجه داشت که یک افزایش گذرا در PSA در دوران رادیوتراپی دیده می شود که نباید به غلط به عنوان پیشرفت بیماری تفسیر شود.



Digital rectal examination (DRE) of the prostate should be performed in all patients presenting with prostate problems. Note that only the posterior portion of the gland is accessible to palpation and that size tends to be underestimated with this technique.

*** مقدار نرمال PSA در بسیاری از رفرنسها مقدار نرمال PSA را 0-4ng/ml نوشته اند. تعیین این نرمال چقدر می تواند در تفکیک سرطانها از BPH کارساز باشد؟**

نگاهی به مطالعات که چکیده آن در جدول زیر آمده است، کمک کننده است. بیش از 80٪ مبتلایان به سرطان

er
f cancer
opsy

پروستات PSA بالاتر از 4-10 ng/ml داشته‌اند. از طرفی در کمتر از نیمی از افرادی که PSA بالاتر از 4-10 ng/ml داشته‌اند، در بیوپسی، کانسر پیدا نشده است. در نتیجه با این رنج نرمال حساسیت تست 80٪ و ویژگی آن 40٪ است. دیده شده در افرادی که PSA بالا و بیوپسی نرمال داشته‌اند، پس از سه سال در بیوپسی بعدی کانون‌های سرطانی دیده شده است. همچنین مواردی از کانسر پروستات همراه با PSA کمتر از 4 و یا حتی 2 نیز وجود دارد، بنابراین ضروری است ویژگی تست از 40 درصد بالاتر رود.

اگر مقدار نرمال را کمتر از 4 ng/ml در نظر بگیریم، ویژگی افزایش می‌یابد ولی حساسیت تست کم می‌شود. همان‌طور که می‌دانیم PSA به‌طور نرمال با افزایش سن بالا می‌رود، بنابراین یکی از راه‌های افزایش حساسیت و ویژگی تست، اصلاح مقادیر نسبت به سن است که در جدول زیر آمده است.

بهتر است مقادیر نرمال PSA برای سنین 40-49 سال 0-2/5، سنین 50-59 سال 0-3/5 و بین 60-69 سال 0-4/5 و همچنین سن 70-79 سال را 0-6/5 ng/ml در نظر بگیریم تا حساسیت و ویژگی تست بالا رود.

برخی از مطالعات اندازه‌گیری PSA را هم‌زمان با (Digital rectum) DRE و با استفاده از سونوگرافی پیشنهاد کرده‌اند.

راه دیگر استفاده از سایر فرم‌های مولکولی PSA است. همان‌طور که اشاره گردید در سرطان‌ها مقدار Free PSA کاهش می‌یابد، بنابراین نسبت Free PSA/PSA می‌تواند مفید باشد که بر اساس فرمول زیر محاسبه می‌شود:

$$\% \text{Free PSA} = [\text{FPSA} / \text{total PSA}] \times 100$$

آزمایش Free PSA امروز در آزمایشگاه‌ها انجام می‌شود. برای بیمار آزمایش PSA و Free PSA درخواست می‌گردد و بر اساس فرمول، نسبت محاسبه می‌شود. در BPH و افرادی که سرطان پروستات ندارند این مقدار بالا و بیشتر از 23٪ است، در حالی که در بیماران با کانسر پروستات مقدار آن

Probability of cancer by percent free prostate-specific antigen (PSA) and patient age for patients with PSA levels between 4 and 10 ng/ml [9]

Percent free PSA (%)	Probability of cancer (%)	
	Age 50-64 years	Age 65-75 years
0-10	56%	55%
10-15	24%	35%
15-20	17%	23%
20-25	10%	20%
>25	5%	9%

کم می‌شود و زیر 6٪ می‌رسد. این تست به‌ویژه در مواردی که PSA بیش از 4-10 ng/ml است کمک بزرگی برای جلوگیری از بیوپسی‌های ناخواسته می‌کند. آزمایشگاه‌ها باید توجه داشته باشند که Free PSA در 4 درجه سانتی‌گراد تخریب می‌شود، بنابراین باید تست در کمتر از 3 ساعت اندازه‌گیری شود و یا اینکه در 70- درجه سانتی‌گراد نگهداری شود.

زمان دو برابر شدن PSA: به زمانی که مقدار PSA در خون 2 برابر می‌شود PSA Doubling time می‌گویند و برای پیشگویی برگشت سرطان پروستات پس از پروستاتکتومی رادیکال مفید است. سرعت رهاسازی PSA را در سرم نیز PSA Velocity می‌گویند که در موارد 0/75 ng/year یا بیشتر همراه با عود سرطان خواهد بود.

PSA Velocity همچنین در مواردی که میزان PSA بین 2-4 است می‌تواند کمک به پیشگویی سرطان پروستات نماید. اگر سرعت بالا باشد بیوپسی پروستات ضروری است. نشان داده شده که سرعت بیشتر از 2 ng/year با ریسک بالای مرگ‌ومیر ناشی از سرطان همراه است.



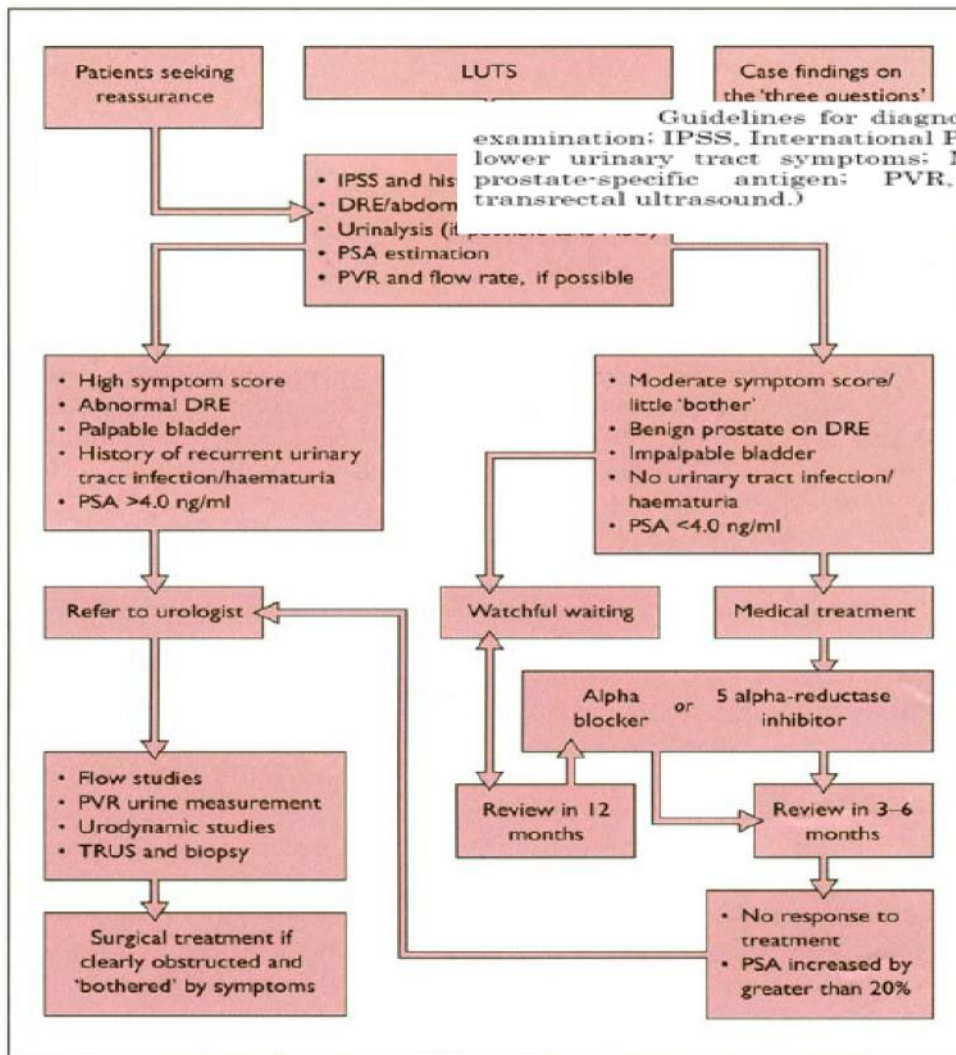
Prostatitis. Bacterial or abacterial inflammation involves mainly the peripheral zone and may result in voiding symptoms and perineal pain.

PSA Density نیز شاخصی است که بر اساس میزان PSA خون به حجم غده پروستات که با روش سونوگرافی ترانس رکتال سنجیده می‌شود، به دست می‌آید. PSA Density بالای 0/15 احتمال سرطان پروستات را نسبت به BPH افزایش می‌دهد. بیماران با PSA بیشتر از 4ng/ml و %FPSA کمتر از 25٪ همراه با و یا بدون علائم در معاینه DRE باید برای بیوپسی مورد ارزیابی قرار گیرند، مگر بیمارانی که سن خیلی بالایی دارند و یا یافتن کانسر در آن‌ها اندیکاسیون درمان ندارد. شیوع BPH دست کم 10 برابر شیوع آدنوکارسینوما پروستات است. هرچه کانسر پیشرفته‌تر باشد میزان PSA نیز بالاتر است. مقادیر PSA بالاتر از 50 ng/ml معمولاً همراه با متاستاز است. بیماران با PSA کمتر از 20 به ندرت دچار متاستاز استخوان هستند. در یک

مطالعه نشان داده شده هرگاه کانسری کشف شد و میزان PSA آن در زمان تشخیص کمتر از 10ng/ml بود، نیازی به اسکن مغز استخوان برای جستجوی متاستاز نیست. باین حال از میزان PSA برای گریدینگ سرطان نمی‌توان استفاده کرد. معاینه تحریک پروستات ممکن است سبب افزایش گذرای PSA گردد

پروستاتیت باکتریال و بیوپسی پریئنال نیز سبب افزایش PSA می‌شود. میزان پاکسازی PSA برای FPSA، 1/2 تا 0/75 ساعت است. درحالی که نیمه عمر PSA در سرم 22 تا 23 ساعت می‌باشد، بنابراین حداقل زمان برای رسیدن PSA به سطح پایه پس از بیوپسی

ترانس رکتال، سونوگرافی
ترانس رکتال، خارج کردن

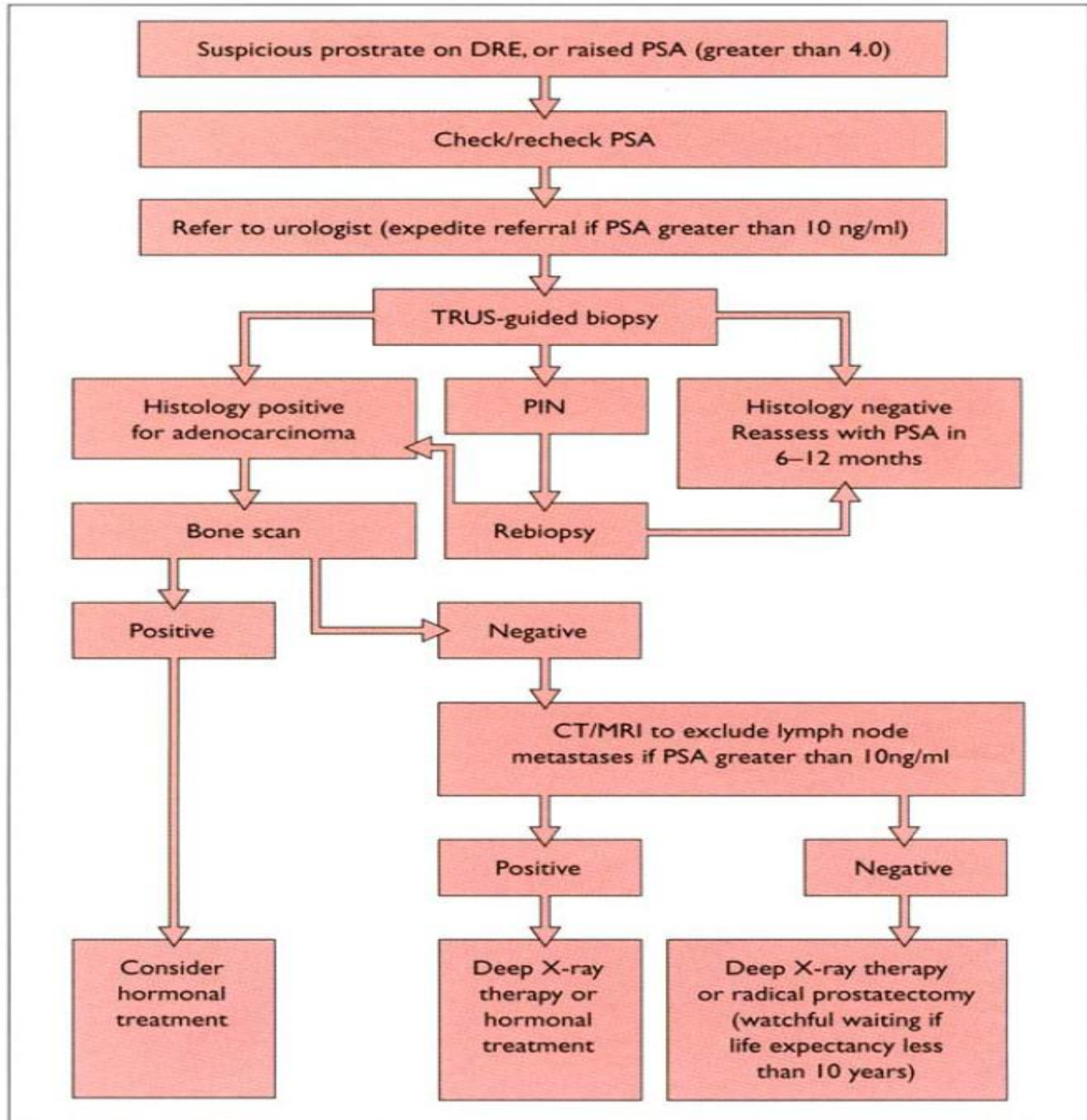


ترانس اورترال پروستات (TUR) و پروستکتومی رادیکال، 2 هفته است.

در بیوپسی پروستات به هنگام افزایش PSA Density بیشتر از 0/15 نیز اختلاف نظر وجود دارد، زیرا نسبت بافت استروما و اپی تلیال پروستات در افراد مختلف متفاوت است و این بافت اپی تلیال است که PSA می‌سازد، از طرفی خطای اندازه گیری حجم پروستات نیز 25٪ است.

حدود 30٪ نوسان در اندازه گیری متفاوت PSA در بیماران دیده

می‌شود. به دنبال بستری شدن بیمار پس از 24 ساعت 18٪ میزان PSA افت می‌کند. شاید به دلیل نحوه نشستن و دراز کشیدن و کاهش فعالیت جنسی است. از این روش برای بیماران که میزان PSA آنها بسیار متغیر است برای بدست آوردن PSA پایه استفاده می‌شود. تست جدید P-PSA (Pro PSA) از FPSA برای یافتن کانسر پروستات به‌ویژه در مواردی که PSA توتال 4-2/5 ng/ml است، بهتر است. نتایج بسیار خوبی نیز از میزان C PSA (Complex PSA) که یک تست دیگر از



Guidelines for diagnosing prostate cancer. (DRE, direct rectal examination; PSA, prostate-specific antigen; PIN, prostatic intra-epithelial neoplasia; PVR, postvoid residual; TRUS, transrectal ultrasound.)

خانواده PSA است در بسیاری از مراکز پزشکی آمریکا به دست آمده است.