الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

دراسة معدل حدوث سرطان الموثة في مستويات PSA بين4 – 20 نانوغرام /مل

Study Of The Incidence Ratio of Prostate Cancer in PSA Levels Between 4-20 Nano Gram/ml

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الجراحة البولية

بإشراف
الأستاذ الدكتور
عدنان أحمد

برئاسة
الأستاذ الدكتور
ابراهيم برغوث

إعداد طالب الدراسات العليا
غيث محمد داوود

2018

مخطط البحث

الباب الأول : الدراسة النظرية

لمحة جنينية و تشريحية عن البروستات

لمحة فيزيولوجية عن البروستات

سرطان البروستات

الوبائيات

عوامل الخطورة

التشريح المرضي

الدرجة والمرحلة

المسح و التشخيص الباكر

المس الشرجي

لمحة عن ال PSA

خزعة البروستات

الباب الثاني : الدراسة العملية

مقدمة

المرضى و طرائق البحث

النتائج

المناقشة و المقارنة بالدراسات العالمية

الاستنتاجات و التوصيات

القسم النظري

القسم النظري

لمحة جنينية :(1)

تحت تأثير Te قناة وولف تتطور إلى (الحويصلات المنوية ،البربخ،الأسهر ،الأقنية الدافقة) وتكتمل هذه في الأسبوع (13) للحمل .

- البروستات تشتق من الجيب البولي التناسلي خلال الشهر الثالث من حياة الجنين وذلك تحت تأثير الـDHT الذي يشتق من التستسرون الجنيني بفعل الأنزيم (5 α ريدوكتاز)

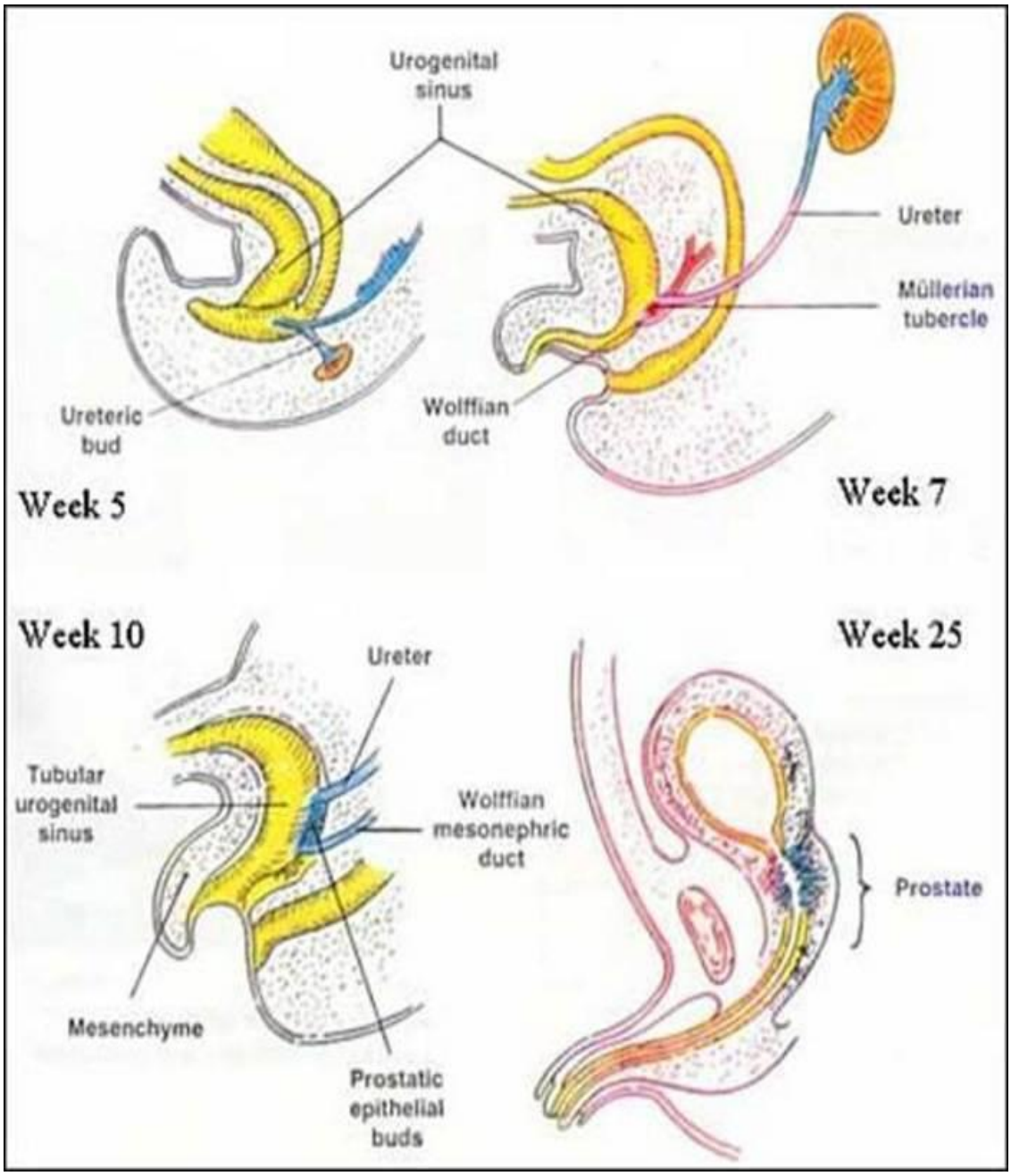
- تنشأ خمس أزواج من البراعم الظهارية من الجانب الخلفي للجيب البولي التناسلي.

- الزوج العلوي يعطي المنطقة الداخلية من البروستات وهي من الوريقة المتوسطة.

- الأزواج السفلية تعطي المنطقة الخارجية من البروستات وهي من الوريقة الباطنة.

- القريبة الموثية (هي رتج طوله 6 ملم يسير للأعلى والخلف ضمن مادة الموثة) تأتي من بقايا قناة موللر (التي تتراجع تحت تاثير المادة المثبطة لمولرالتي تفرز مبكراً ولها دور مهم في تحديد هوية الذكر).

- يتم التمايز النسيجي الجيد للبروستات في الشهر الرابع للحياة الجنينية.



يوضح الشكل التطور الجنيني للبروستات

لمحة تشريحية : (1)

- الموثة لها شكل هرم مقلوب تشبه حبة الكستناء تتوضع في الحوض الحقيقي تحت الحافة السفلية لإرتفاق العانة حيث ينفصل عنه بالحيز خلف العانة أو ما يسمى (حيز ريتزيوس)

- ويصل الرباطان العانيان الموثيان بين الغمد الليفي للموثة والوجه الخلفي لعظام العانة .ويتوضع هذان الرباطان واحد في كل جانب من جانبي الخط المتوسط وهما عبارة عن تكثفات من اللفافة الحوضية .

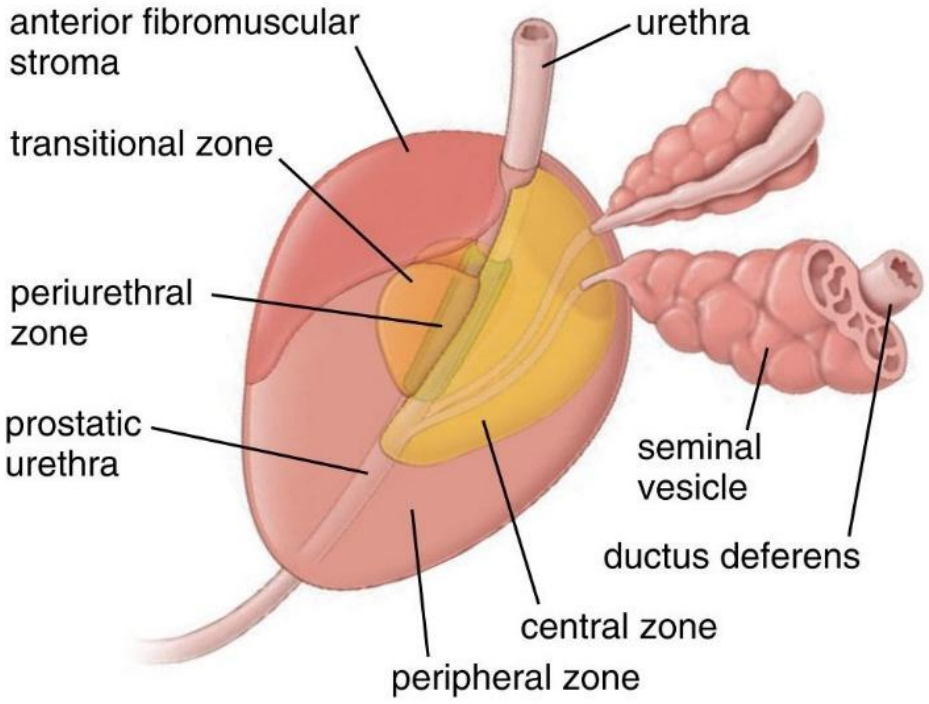
- ينفصل الوجه الخلفي لها عن أنبورة المستقيم بلفافة دونوفيليه . وتطوق السطوح الجانبية للبروستات بالألياف الأمامية للعضلة الرافعة للشرج عند مرورها من العانة للخلف .

- وفي الأسفل تتوضع قمة البروستات على الوجه العلوي للحجاب البولي التناسلي . وفي الأعلى تستمر قاعدة البروستات مع عنق المثانة إذ يمر العضل الأملس من احد العضوين إلى الأخر .

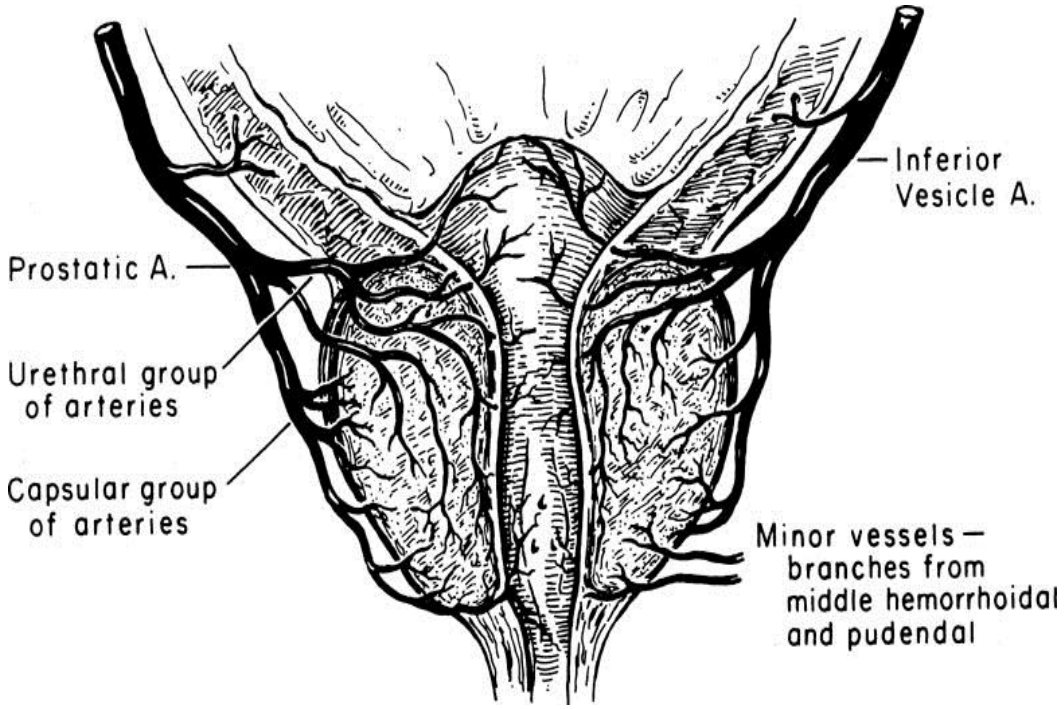
- ويمر الإحليل عبر الموثة من قاعدتها حتى القمة منحرفا بمقدار 35 درجة إلى الأمام عند الأكيمة المنوية . فالموثة تحتضن الجزء القريب من الإحليل .

- تحاط الموثة بمحفظة ليفية وخارج المحفظة يتوضع غمد ليفي هو جزء من الطبقة الحشوية للفافة الحوضية،ويثقب الجزء العلوي من السطح الخلفي للموثة بالقناتين الدافقتين لتفتحان في الإحليل الموثي عند الحواف الوحشية للقريبة الموثية .

يوضح الشكل المناطق المختلفة للبروستات و علاقتها بالإحليل



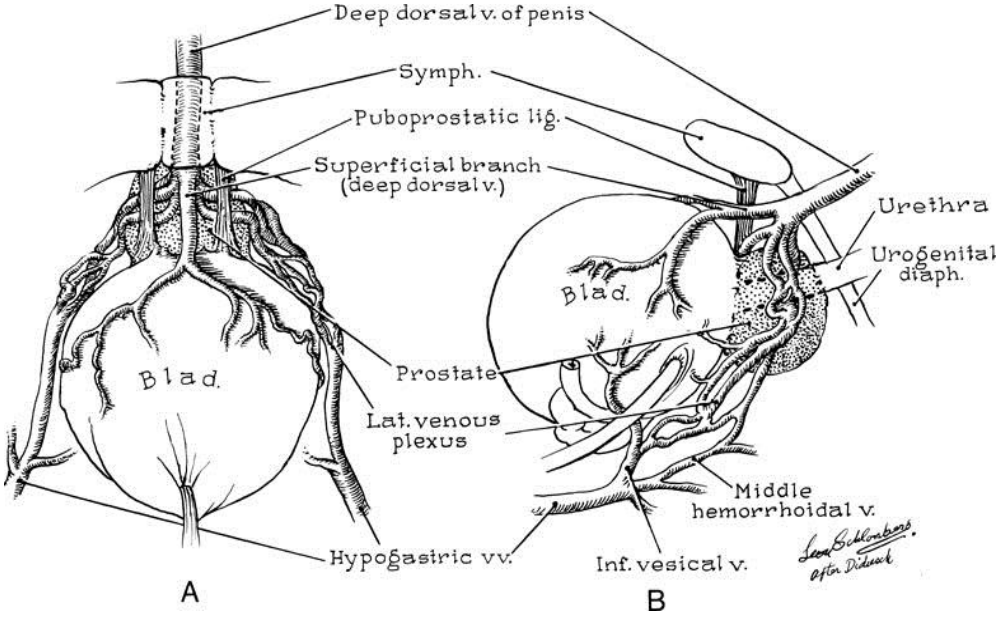
التروية الشريانية للموثة :كما هو موضح في الشكل التالي :



العود الوريدي : (1)

- عبر الضفيرة الوريدية الموثية (ضفيرة سانتوريني) التي تتوضع بين المحفظة الموثية والغمد الليفي ، وهي تستقبل الوريد الظهري العميق للقضيب وعدة أوردة مثانية وتصب في الوريدين الحرقفيين الباطنين .

وهو موضح في الشكل التالي :



النزح اللمفاوي: إلى العقد الحرقفية الباطنة والظاهرة والعجزية والسادة.

التعصيب: من الضفيرة الخثلية السفلية حيث قسم من أعصابها حسي وحركي للعضلات والإفراز(أعصاب ودية ونظيرة الودية) .

أطوال البروستات : (1)

- تقيس البروستات في أعرض أجزائها عند القاعدة 3-4سم
- الطول الرأسي الذيلي 4-6سم
- القطر الأمامي الخلفي 2-3سم

وزن الموثة :وزن الموثة عند الذكر البالغ (20غ +_6غ) .

بنية الموثة : (1)

- الموثة هي عضو غدي ليفي عضلي . حيث تتوضع غدد الموثة (التي تتركب من 30-50 فصيص)ضمن خليط من عضلي أملس ونسيج ضام وتنفتح أقنيتها (15-30 قناة) على الإحليل الموثي وحشي الأكيمة المنوية .

- يشكل النسيج الليفي العضلي (30-50)% من الموثة ، والخلايا الظهارية الغدية (50-70 %) .

- يتوضع النسيج الليفي العضلي بشكل غالب في الأمام بينما تتواجد الغدد في الأجزاء الخلفية والجانبية من الموثة .

- تحاط الموثة بمحفظة تتألف من نسيج ليفي وعضلات ملساء.

التشريح المنطقي : (1)

- إن الموثة أثناء الحياة الجنينية يمكن تقسيمها إلى فصوص لكن عند الولادة تكون هذه الفصوص مندمجة مع بعضها بحيث لا يوجد حواجز تفصل بينها ويبقى تقسيم البروستات إلى فصوص مجرد وصف تشريحي نظري لتسهيل الدراسة .

- واليوم فقد تم استبدال مفهوم البناء الفصيصي الإعتباطي بمفهوم تقسيم البروستات إلى مناطق .

- لقد نشر (MCNeal) عام 1968 اعتمادا على علم التشريح والنسج مفهوم تقسيم البروستات إلى مناطق حيث تم تحديد ثلاثة مناطق متمايزة وكل منطقة تصنع تماس مع جزء خاص من الإحليل الموثي الذي يمكن أن يؤخذ كعلامة تشريحية أولية لتمييزه.

1) منطقة إنتقالية :

- تشكل حوالي 5% من العناصر الغدية البروستاتية ،هذه المنطقة وبقية الغدد حول الإحليل هي المنشأ الوحيد لفرط التنسج الموثي السليم .

- ينشأ فيها حوالي (10-20 %) من السرطانة الموثية .

2) منطقة مركزية :

- تشكل 25% من النسيج الغدي البروستاتي ، تحيط بالقناتين الدافقتين .

- يعتقد أنها تنشأ من قناة وولف لذا فإن الأورام فيها غير شائعة (5-10%) من السرطانة الموثية .

3) منطقة محيطية :

- تشكل 75% من النسيج الغدي البروستاتي ،70% من سرطانات البروستات تنشأ هنا.

- منها تؤخذ غالبية الخزعات العشوائية من الموثة .

بالإضافة لذلك هناك منطقتين متميزتين يجب الإشارة اليهما كجزء من التشريح المنطقي للبروستات هما :

المنطقة الليفية العضلية الأمامية :

- تتخن من الأنسجة الضامة تغطي السطح الأمامي للبروستات.

- عبارة عن صفيحة عضلية ملساء تحيط بالإحليل البروستاتي عند عنق المثانة . تشكل 30% من كتلة البروستات ، لا يوجد فيها عناصر غدية .

النسيج أمام البروستات :(1)

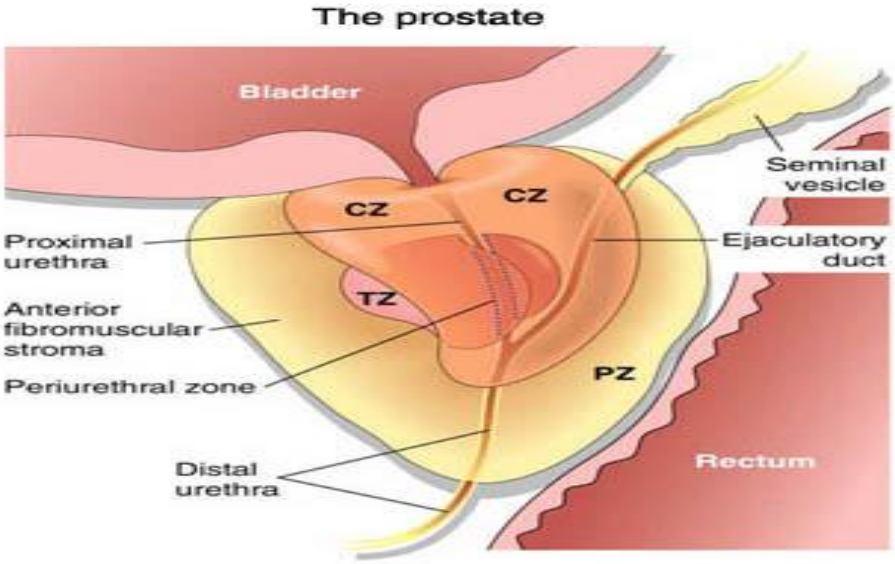
يحيط بالإحليل العلوي ، وهي أصغر منطقة في البروستات :

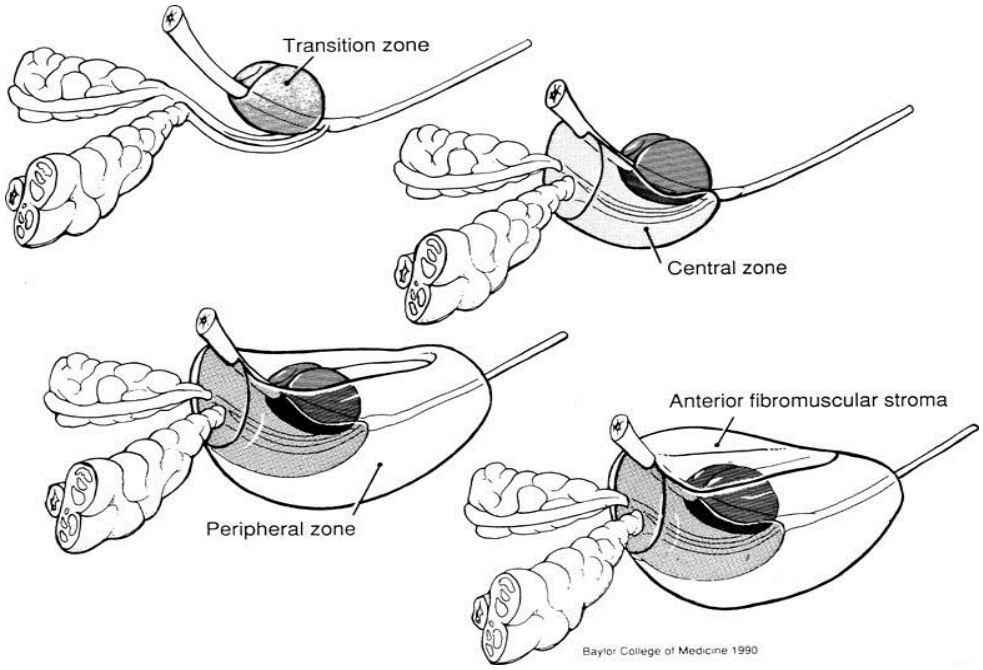
يحوي قسم غدي و قسم غير غدي ، وهي تشكل 5% من النسيج الغدي . (يشكل 15-30%من كتلة البروستات)

نموه غالبا باتجاه المثانة (يعطي انطباع الفص المتوسط) لها دور مهم في BPH ، وله دور معصرة أثناء القذف .

- تركيبه الأساسي هو عبارة عن معصرة عضلية ملساء اسطوانية محيطة بالإحليل الموثي

.





لمحة فيزيولوجية : (1)

- كما نعلم أن السائل المنوي يتالف من مكونين أساسيين هما النطاف والمصورة المنوية التي تشكل الجزء الأكبر من السائل (أكثر من 99% منه) . وهي تشتق من الحويصلين المنويين والبروستات وغدد كوبر وليتر الإحليلية .

- البروستات تشكل حوالي 30% من حجم المصورة المنوية في القذفة الواحدة (حوالي 1.5-2مل) .

- إذ تفرز سائل حليبي الشكل رقيق القوام يضاف إلى السائل المنوي أثناء الدفق في الجزء الأول من القذف إذ يتقلص العضل الأملس في المحفظة واللحمة وتعصر المفرزات من الغدد العديدة باتجاه الإحليل الموثي .

مفرزات الموثة : (1)

- قلوية التفاعل تساعد في تعديل حموضة المهبل .

- وبالمقارنة مع سوائل الجسم الأخرى فان مفرزات البروستات غير اعتيادية بسبب احتوائها على تراكيز عالية جداً من البوتاسيوم والزنك وحمض السيتريك و السبيرمين والحموض الأمينية والأنزيمات والشحوم والكولسترول وLDH وPSA والبروتين والفوسفاتاز الحامضية .

سرطان البروستات

الوبائيات ومعدل الوفيات:

- يعتبر سرطان البروستات حالياً من أهم المشاكل الطبية التي تواجه الرجال حيث يشخص حوالي2.6 مليون حالة جديدة كل سنة في الاتحاد الاوربي وهو يشكل حوالي 11 % من مجموع السرطانات هناك . (2)

- يختلف معدل حدوث سرطان البروستات بشكل واسع بين مناطق العالم المحتلفة و قد يصل الفرق إلى 100 ضعف بين المجتمعات المختلفة . إن أقل معدل حدوث سنوي يسجل في بلدان شرق أسيا (1.9 حالة لكل 100 ألف نسمة سنويا) و أعلى معدل حدوث سنوي في أميركا الشمالية ولا سيما بين الأمركيين الزنوج (272 حالة لكل 100 ألف نسمة سنويا) كذلك تختلف نسب الوفيات بإختلاف البلدان وقد سجلت أعى نسبة وفيات في السويد و أقلها في شرق أسيا (اليابان و الصين) (3).

- بشكل عام يشكل سرطان البروستات 31.5 % من مجموع سرطانات الرجال و9 % من أسباب وفيات الرجال بسبب السرطان . (2)

<u>السببيات الامراضية</u>:

<u>1 - الحركية الخلوية</u>:(3)

- يعتمد تطور سرطان البروستات على النسبة بين الخلايا المتكاثرة إلى الخلايا الميتة حيث أنه وبالحالة الطبيعية الخلايا الظهارية في البروستات تتبدل كل 500 يوم بشكل ثابت .

إن التبدلات التي تحدث ويعتقد بدورها في التمهيد لحدوث سرطان البروستات هي:

1- تحول الخلايا إلى خلايا Prostatic interepithelial neoplastic cells -PIN

2- انخفاض نسبة الخلايا التي تموت بشكل طبيعي .

2 - المورثات المثبطة للورم والمكونات الورمية : (3)

- إن الآليات الجزيئية النوعية المتعلقة في تطور وترقي سرطان البروستات أصبحت موضع اهتمام مكثف حيث أن فقد المورثات المثبطة للورم والموجودة على الصبغيات 8 p – 17 p – 10 q – 16 q- 18 q قد تساهم في حدوث سرطان البروستات .

- 70 % من المرضى الذين لديهم سرطان بروستات موضع سريرياً يكون لديهم فقد للصبغي 8p22.

- 36% من المرضى الذين لديهم أمراض موضعة و60 % من الذين لديهم نقائل ورمية لديهم فقد للصبغي 16 q.

- كذلك أهمية الصبغي 17 p هو احتوائها على موقع المورثة p53 المعروفة بقوتها المثبطة للورم . (2)

عوامل الخطورة لسرطان البروستات : (3)

1- العمر :

- يزداد احتمال حدوث سرطان البروستات وكذلك معدل الوفاة بسببه مع التقدم بالعمر وتكون الزيادة بشكل أسي فمثلاً احتمال تطور سرطان البروستات هي أقل من:1/10.000 رجل بعمر أصغر من 39 سنة .

1/103 بعمر 40-59 سنة .1/8 بعمر 60-79 سنة .

2- القصة العائلية : (3)

- إن المورثة المسؤولة عن سرطان البروستات العائلي تتوضع على الذراع الطويل للصبغي 1 .
- إن العامل الوراثي يلعب دوراً مهماً جداً في سرطان البروستات حيث أنه إذا كان هناك قصة عائلية لإصابة واحدة يرتفع احتمال الإصابة إلى الضعف أما إذا كان هناك اصابتان فالاحتمال يرتفع إلى (5-11) مرة .

- كما يؤثر عمر المريض من هذه العائلة عند بداية اصابته بسرطان البروستات على الخطر النسبي للمريض .
- فإذا كانت بداية الإصابة بعمر 70 سنة فخطورة إصابة الاقارب تزداد إلى أربعة اضعاف ،أما إذا كانت البداية بعمر 60 سنة فالخطورة تزداد إلى 5 اضعاف ،وبعمر 50 سنة تزداد إلى 7 اضعاف .

3- العرق :(3)

- إن نسبة إصابة السود أعلى من البيض بنسبة 30 % .

- وعادة ما يتم تشخيص سرطان البروستات عند السود بالمراحل المتقدمة ومعدل البقاء عندهم أقل منه عند البيض حتى لو قارنا مرحلة بمرحلة ، حيث إن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لكافة مراحل سرطان البروستات هي عند السود 62 % وعند البيض 72 %.

4-الحمية عالية الدسم :(3)

- إن زيادةالوارد من الشحوم يلعب دور عامل خطورة في تطور سرطان البروستات وذلك على أساس أنها تؤثر على انتاج الهرمونات الجنسية .

5- الهرمونات : (3)

- إن البروستات عبارة عن غدة معتمدة على الإندروجين والتستسرون ضروري لنمو الظهارية الطبيعية للبروستات ومن المرجح أن تكون التبدلات التي تطرأ على استقلاب الهرمونات ذات دور في تحويل سرطان البروستات من الشكل النسيجي إلى الشكل السريري .
- ملاحظة : لوحظ أن نسبة تستسرون المصل عند الذكور السود هي أعلى ب 15 % تقريباً من البيض .

6-العامل الإنتاني أو الإلتهابي : (3)

- إن التفاعل الإلتهابي المزمن و الذي يقود إلى فرط تكاثر خلوي و الذي يشاهد في سرطانات محتلفة في الجسم مثل الكولون ، المري ، المعدة ، المثانه و الكبد و نتيجة الشواهد الوبائية و الجينية و النسيجية فقد تم اقتراح وجود عملية مشابهة في تطورسرطان الموثة.

- عدة دراسات داعمة أكدت الترافق الإيجابي بين أضداد السفلس ، الفيروسات الحليمية البشرية و فيروس الحلأ التناسلي 8 مع سرطان الموثة .

- إن وجود الرشاحة الاتهابية و اللاتصنع التكاثري الالتهابي شائعان في خزعة سرطان الموثة ، و إن الموجودات النسيجية الالتهابية في سرطان الموثة تقترح بقوة إن تثبيط آليات الدفاع الخلوي ضد العومال المؤكسدة الالتهابية قد تطلق أو تحرض تشكيل سرطان الموثة .

عوامل خطورة أخرى محتملة :

- قطع الأسهرين قد يترافق مع زيادة خطورة الإصابة يسرطان البروستات بنسبة 1.2 إلى 2 ضعف خاصة إذا اجريت بأعمار مبكرة أقل من 35 سنة. (3)

- التعرض للكادميوم الموجود في دخان السجائر والبطاريات وصناعات اللحام المعدنية حيث يعتقد أن آلية تأثيره هو تداخله مع الزنك الموجود بوفرة في البروستات .(3) (4)

- فيتامينA: حيث تم الربط بين زيادة الوارد من الفيتامين A وخطورة حدوث السرطان . (3)

- فيتامين D : لاحظت الدراسات المخبرية أن فيتامين D يحدث تمايز بالإضافة لنمو بطيء لخلايا سرطان البروستات ، ولكن الدراسات حتى الآن غير كافية .(3)

التشريح المرضي : (2) (3)

- حوالي 95%من سرطانات البروستات هي سرطانة غدية أما 5%الباقية (90%منها سرطانة خلايا انتقالية) والباقي هي سرطانة غدية صماوية عصبية (سرطان الخلايا الصغيرة) والأغران .

التشريح المرضي للسرطانة الغدية للبروستات:

التنشؤ الورمي داخل الظهارية البروستاتية PIN

- إن التنشؤ داخل الظهارية الموثية هو مرحلة ما قبل السرطان الغازي والمظهر المميز الحاسم لسرطان البروستات هو غياب البناء الهندسي الغدي لطبقة الخلايا القاعدية ، أما PIN فله نفس الخصائص الخلوية للسرطان ولكن طبقة الخلايا القاعدية تكون موجودة.

عادة يصنف PIN إلى مجموعتين :

a) عالي الدرجة HIGH GRADE

b) منخفض الدرجة LOW GRADE

- إن الأهمية السريرية لهذا التصنيف هي أنه عند تشخيص وجود PIN أثناء إجراء خزعة بالإبرة للبروستات فإن التنشؤ داخل الظهارية عالي الدرجة (HGPIN) يترافق عادة مع سرطان بروستات غازي بنسبة 50-80 %.

- أما LGPIN يترافق مع سرطان بروستات غازي بنسبة 20 %فقط وهذا ما ذكرناه في إعادة الخزعات للمرة الثانية عندما تكون النتيجة PIN في المرة الأولى .

الدرجة والمرحلة :

التصنيف حسب تصنيف TNM لعام 2002: (3)

- Tx: لايمكن تقييم الورم
- To: لا يوجد دليل على ورم بدئي
- Tis: سرطانة موضعة (PIN)
- T1: الورم غير محسوس وغير مشاهد بالـTRUS
- T1a:الورم يشكل أقل من 5% من النسيج المستأصل
- T1b:الورم يشكل أكثر من 5 %من النسيج المستأصل
- T1c:الورم مكتشف بخزعة البروستات وذلك بسبب ارتفاع الـPSA
- T2:الورم محسوس أو مشاهد بالتصوير ومحصور بالبروستات
- T2a:الورم يشمل نصف فص واحد أو أقل من الغدة
- T2b:الورم يشمل أكثر من نصف فص واحد ولكن ليس كلا الفصين
- T2c: الورم يشمل الفصين .
- T3: الورم يمتد من خلال محفظة البروستات (اختراق الورم للمحفظة)
- T3a:الورم يمتد خارج محفظة البروستات بجهة أو بجهتين
- T3b:الورم يغزو الحويصلين المنويين
- T4:الورم يغزو الأعضاء المجاورة (غير الحويصلين المنويين) أي عنق المثانة – المعصرة الخارجية –المستقيم –رافعة الشرج – جدار الحوض
- العقد اللمفية الناحية

NX: لا يمكن تقييم العقد الناحية

- N0: لا دليل على إصابة العقد الناحية
- N1: العقد الناحية مصابة
- M النقائل البعيدة

MX:لا يمكن تقييم الإنتقالات

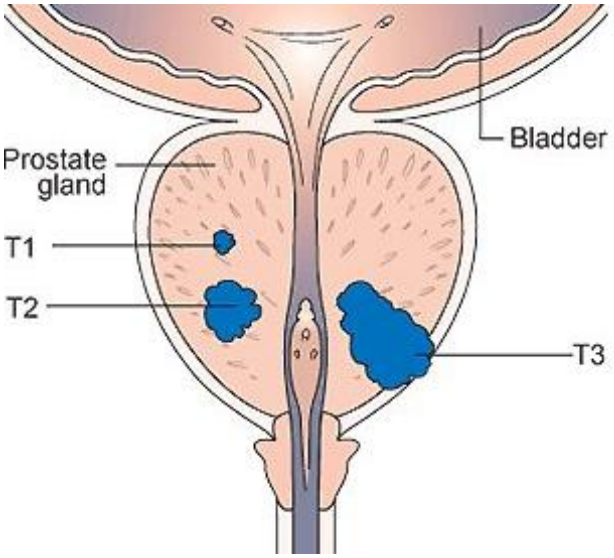
M0:لا يوجد انتقالات بعيدة

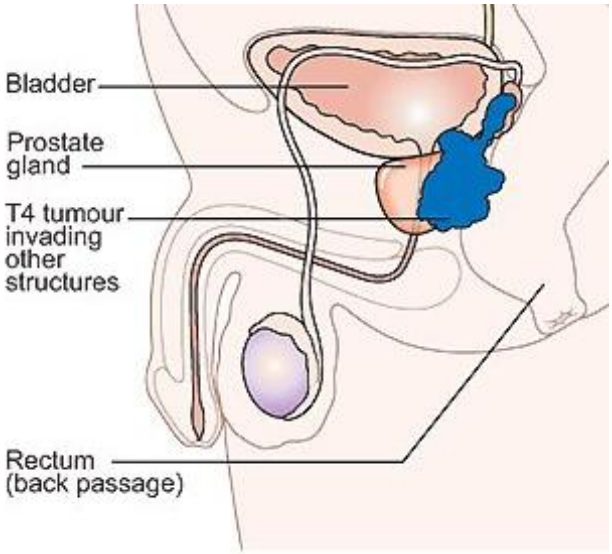
M1: الانتقالات البعيدة موجودة

aM1:انتقالات إلى عقد لمفية غير ناحية

bM1:العظام

cM1:أعضاء أخرى





ملاحظات : (2)

1. الورم الموجود في فص واحد أو فصين وذلك بواسطة الخزعة بالابرة ولكنه غير مجسوس وغير مشاهد بال TRUS يصنف T1c .

2- الغزو داخل قمة البروستات أو ضمن المحفظة البروستاتية ولكن ليس وراءها يصنف T2 وليس T3 .

3- المقصود بالعقد اللمفية الناحية هي عقد الحوض الحقيقي والتي هي العقد الحوضية أسفل تقرع الشرايين الحرقفية الاصلية .

4- الإرتشاح للحويصلات المنوية يمكن أن يتم بثلاث طرق :

- الإمتداد من البروستات إلى الحويصلات على طول الاقنية الدافقة
- الإمتداد عبر المحفظة إلى الجدار العضلي للحويصلات المنوية
- الإمتداد بالطريق الدموي .

5- بالنسبة للنقائل العظمية أكثر المواقع العظمية المختارة هي بالترتيب **:** العمود القطني - الحوض - القسم الداني من الفخذ - العمود الظهري - الأضلاع والقص والجمجمة ، ويكون الإمتداد للعمود الهيكلي عبر (ضفيرة BATSON) الأوردة أمام العجز التي تتصل مع الاوردة أمام وحول البروستات .

6- أشيع أماكن الإنتقالات الورمية لسرطان البروستات هي بالترتيب **:** العقد اللمفاوية - العظام - الرئة - المثانة - الكبد - الكظر –الخصية .

الدرجة النسيجية : (2)

مقياس غليسون :

- وهو المقياس الأشيع لتحديد درجة الورم حيث يعتمد هذا النظام على مظهر البناء الغدي تحت التكبير الضعيف للمجهر.

- لتحديد درجة الورم المدروس نسيجياً يقوم المشرح المرضي بتعيين الدرجة الأكثر مشاهدة في العينة ثم الدرجة التي تليها في الشيوع ويتم تقسيم كل مجموعة إلى خمس درجات حسب درجة الخباثة الورمية ثم يؤخذ مجموع هاتين الدرجتين فيتراوح المقياس من (2) الأقل خباثة إلى (10) الأكثر خباثة .

- وبناءً على مجموع الدرجتين يمكن تقسيم الأورام إلى ثلاث مجموعات :

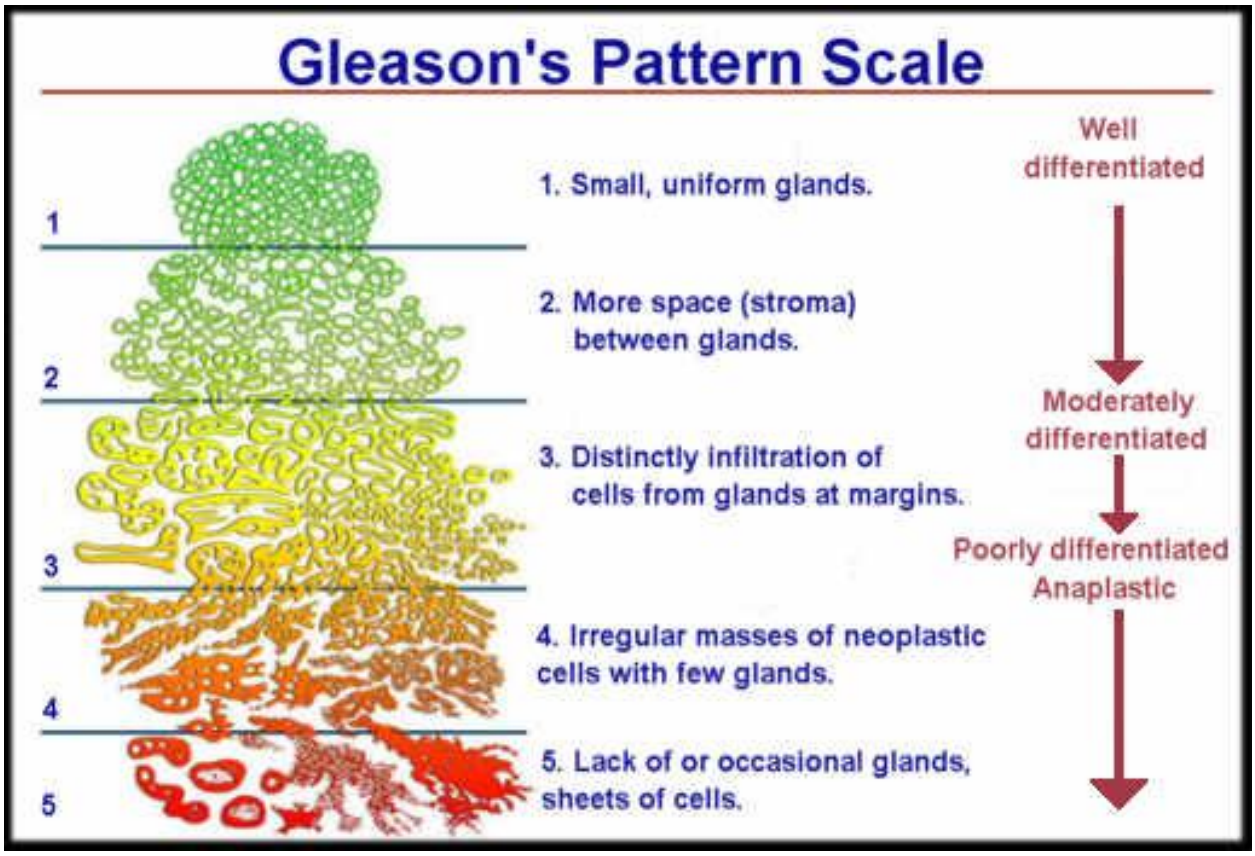
a) الأورام جيدة التمايز يكون مجموع نقاط غليسون (2-4)

b) الأورام متوسطة التمايز يكون مجموع نقاط غليسون (5-6)

c) الأورام سيئة التمايز يكون مجموع نقاط غليسون (8-10)

- أما غليسون (7) تصنف أحياناً مع الأورام متوسطة التمايز و أحياناً أخرى مع الأورام سيئة التمايز .

- ولكن ربما تكون الدرجة البدئية من غليسون هي الأكثر أهمية في معرفة إنذار المريض حيث أن المرضى الذين لديهم غليسون (7) : والدرجة الأولى هي (4) ،أي(4+3) فان الإنذار لديهم يكون أسوء من اولئك الذين لديهم الدرجة الأولى (3) أي (3+4) .



الأعراض السريرية : (3)

سرطان الموثة غالبا لا عرضي و خاصة في المراحل الباكرة ، لذلك في حال وجود أعراض فهذا يدل على إصابة موضعية متقدمة أو انتقالات .

في المراحل المتقدمة :

1. شكايات بولية سفلية :

ناجمة عن النمو الموضعي للورم ضمن الإحليل أو عنق المثانة ، أو بسبب امتداده المباشر ضمن المثلث المثاني و الأعراض هي :

- شكايات انسدادية : أسر بولي متكرر
- شكايات تخريشية : تعدد بيلات ، ضعف الرشق البولي ، زحير بولي ، ألم خثلي ، سلس أو الحاح بولي .

2. الام عظمية بسبب النقائل إلى العظام :

- سرطان البوستات شره جدا للهيكل العظمي و نقائله عادة بانية للعظم
- أكثر العظام إصابة بالنقائل هي العمود القطني يليه النهاية العلوية للفخذ .

3. أعراض انضغاط الحبل الشوكي :

بسبب إصابة العمود الفقري القطني بالإنتقالات و بالتالي حدوث كسور و انهدامات فقرية تؤدي إلى الضغط على الأعصاب ، فإذا ضغطت الضفيرة العجزية تظاهر ذلك بالشلل و الضعف في الأطرافالسفلية و سلس بولي و برازي .

المسح و التشخيص الباكر : (3)

إن المسح المهم اجراؤه هو في المناطق الأكثر شيوعاً وعند الاشخاص أصحاب الخطورة العالية حيث أن هذا المسح مفيد في ناحيتين :

1- الإقلال من الوفيات .

2- تحسين نوعية الحياة للسنوات المتبقية من عمر الشخص المصاب .

إن السياسة المستخدمة بهذا الشأن هي إجراء مس شرجي ومعايرة PSA الدم سنوياً بعد عمر 50 سنة .

التشخيص :

- يعتمد التشخيص على الشك بوجود سرطان البروستات وذلك من خلال ثلاثي يستخدم للكشف المبكر عن سرطان البروستات وهو :

a) المس الشرجي DRE .

b) معايرةPSA الدم .

c) الإيكو عبر الشرج ويستكمل بإجراء الإستقصاء الذي يثبت التشخيص (الخزعة من البروستات). (4)

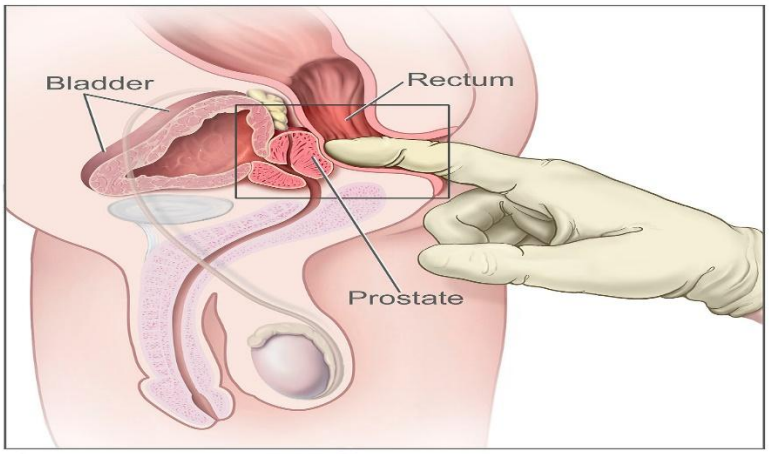
المس الشرجي : (5) (6)

- بما أن معظم سرطانات البروستات تتوضع في المنطقة المحيطية من البروستات (70) % منطقة محيطية - 20% منطقة انتقالية - 5-10 % منطقة مركزية ، فإن احتمال التشخيص عبر المس الشرجي ممكن إذا كان حجم الورم أكبر أو يساوي 2 مل .

إن القيمة الإنذارية الإيجابية للمس الشرجي في الدراسات الحديثة تتراوح من 21- 53 % وتلك السرطانات التي تم تشخيصها بتوجيه من DRE هي ذات مرحلة متقدمة في أكثر من 50 % من الحالات. (6)

- إن ال DRE لايمثل اختبارا مثاليا للكشف عن سرطان الموثة بمراحله الباكرة (و إن كان وسيلة هامة للكشف عنه في المراحل المتقدمة) للأسباب التالية :

1. إن هذا الإختبار يعتمد إلى حد كبير على خبرة الفاحص .
2. عند مقارنته بالتشريح المرضي فإنه لايعطي تصورا عن حجم الورم .
3. يغفل عموما عن سرطانات T1
4. الإيجابيات الكاذبة التي يمكن أن تنجم عن ال ضخامة الحميدة، الحبيبومات ، التكلسات و التهاب الموثة . (6)



معايرة **PSA** الدم :

- **لمحة عن ال PSA : (4)**

- لقد ا كتشف ال PSA لأولمرة في النسيج الموثي عام 1970 من قبل Albin ومساعديه و بعد ذلك تمكن علماء يابانيون عام 1971 من اكتشافه في مصل السائل المنوي البشري و أطلقو عليه اسم البروتين المنوي غاما و في عام 1978 اكتشف Sensabaugh هذا البروتين باستخدام الرحلان الكهربائي المناعي

- و أخيرا تمكن Papsidero من التعرف على ال PSA في مصل الإنسان ومن ثم تم التأكد بأن هذا الجزيء مطابق للجزيء الذي تم عزله مباشرة من النسيج الموثي .

- هو عبارة عن غليكوبروتين عضو في عائلة الـ kallikrein gene.

- يتم إنتاجه من ظهارية البروستات والغدد حول الإحليل .

- المورثة المسؤولة عنه تقع على الصبغي 19 .

- الوزن الجزيئي لل PSA=33000 دالتون .
- يفرز إلى السائل المنوي بكميات كبيرة تقدر بالـ ملغ/مل حيث يقوم بدور حل الخثرة المنوية بينما في الدم المحيطي فإنه يتواجد بقيم منخفضة في الحالة الطبيعية تقدر بال نغ/مل .

- لقد أحدث عيار الـ PSA في المصل تحولاً ثورياً في قدرتنا على كشف سرطان الموثة .

لسوء الحظ ال PSA ليس نوعياً لسرطان البروستات حيث يمكن أن تؤدي حالات أخرى لارتفاعه مثل فرط التنسج الموثي السليم واستخدام الأدوات عبر الإحليل والإنتان وعلى الرغم من أن العاملين الأخيرين يمكن أن يتم نفيهما سريريا فإن المشكلة التي لاتزال تواجهنا هي التفريق مابين ارتفاع الPSA بسبب سرطان الموثة أو بسبب فرط التنسج الموثي السليم . (4)

PSA و العمر : (4)

من المعروف أن قيم PSA ترتفع مع التقدم بالعمر .إحدى الدراسات وصفت القيمة المرجعية الطبيعية التالية :

العمر	PSA
50-40	2.5-0 نغ/مل
60-50	3.5-0 نغ/مل
70-60	4.5-0 نغ/مل
80-70	6.5-0 نغ/مل

ولكن استخدام قيمة PSA(4نغ /مل) طبيعية كحد أقصى يساهم في الكشف عن أكبر عدد من سرطانات البروستات

أشكال الP.S.A (13)

- يشاهد ال PSA في الدم بشكلين مرتبط وغير مرتبط /حر/ .
- معظم P.S.A الدم مرتبط بمضادات البروتياز Antiprotease مثل : α1- antichymotrypsin ACT ليشكل PSA-ACT ، MGα2-macroglobulin ليشكل PSA-MG.

المعايرات الحديثة تكشف عن الـPSA الحر وعن الـPSA-ACT لذا مجموع هذه تعتبر الـ PSA الكلية في الدم. (8)

تصفية الP.S.A: (5)

- تصفية الشكل المرتبط من الـ PSA تكون في الكبد لأن جزيئاته تكون كبيرة لاترشح في الكبب الكلوية.

- نصف عمر الPSA في المصل بعد إزالة كل أنسجة البروستات هي 2-3 يوم ، نحتاج إلى عدة أسابيع بعد استئصال البروستات الجذري لكي تعود قيم ال PSA في المصل لقيم منخفضة لا يمكن كشفها.

- تصفية الشكل الحر من الPSA تكون في الكبب الكلوية لذا نصف عمرها 2-3 ساعات.

- افراز الـPSA يتأثر بشدة بالإندروجينات .

- PSA الدم يكون قابلاً للكشف عند البلوغ مع زيادة الـ LH والتستسترون .

- القيمة الطبيعية بالدم لل PSA = 0 - 4 نغ/مل.
- يتم عيار الـ PSA في المصل بالمقايسة المناعية Immunoassay.

- ارتفاع PSA الدم يحدث كنتيجة لتخرب الشكل الهندسي البنيوي للبروستات مما يسمح بانتشار الـPSA إلى أنسجة البروستات وحصولها على مدخل إلى الدوران وهذا ما يحدث بآفات البروستات أو المنابلات على البروستات/ تمسيد البروستات ، أخذ خزعة/. (6)
- الرض على البروستات الذي يحدث بعد أخذ خزعة بروستات مثلا يؤدي إلى تسرب الـPSA إلى الدوران ويتطلب عودته إلى القيم الأساسية له إلى أكثر من 4 أسابيع. (6)

- المس الشرجي أيضا يحدث ارتفاعا في PSA الدم لكن بقيم ليست مهمة سريرياً. (6)

- الدفق Ejaculation يؤدي إلى انخفاض قيمة PSA الدم عندما تقاس بعد يوم من الدفق لذا فإن معرفة النشاط الجنسي قد يكون مهما في تفسير نتائج PSA الدم . (6)

- تجريف البروستات عبر الإحليل TURP : لاحظ Stamey في دراسته إن استخدام التجريف عند مرضى ضخامة البروستات الحميدة أدى إلى زيادة في قيم PSA المصل بمقدار 53 ضعف في العينات المأخوذة بعد الجراحة مباشرة . (6)

- المعالجات الموجهة إلى كلا من BPH وسرطانة البروستات تؤدي إلى إنخفاض قيمة PSA الدم وذلك من خلال إنقاص حجم ظهارية البروستات وإنقاص إنتاج الـPSA من قبل الخلايا ومن هذه المعالجات /استئصال الخصيتين ، مقلدات الهرمون المحرض لlh ،Finasteride /وهذا الدواء يخفض قيم PSA الدم إلى 50% بعد 12 شهر من المعالجة به ، لذا المرضى الذين سوف يعالجون ب Finasteride يجب أن يتم معايرة PSA الدم عندهم قبل البدء بالمعالجة ومتابعة المعايرة أثناء المعالجة فإذا لم تنخفض قيم الـPSA بنسبة 50% أوحدث ارتفاع بقيمها فإن هذا يقترح أن المريض يضمر سرطاناً (6).

- 21-86% من الرجال الذين لديهم BPH تكون عندهم قيم PSAمرتفعة . (6)

- خطورة سرطان البروستات متعلقة بشكل مباشر مع مستويات PSA الدم . (6)

- أحد ميزات PSA عن ال DRE أن السرطان المكتشف بالPSA يكون في مراحل مبكرة (غالبا محدودا بالغدة) بالمقارنة مع السرطان المكتشف بال DRE . (6)

- مستويات PSA الدم تزداد بشكل متناسب مع تقدم المرحلة السريرية للمرض .

ومع أن هناك علاقة بين PSA الدم والمرحلة المرضية للورم ولكن يجب أن نعرف مايلي:

1. مستويات PSA الدم المرتفعة قبل الجراحة لا تترافق دوماً مع مظاهر مرضية متقدمة.
2. مستويات PSA الدم المنخفضة لا تقترح بالضرورة أن الأفة محدودة بالغدة .

إذا : PSA لايستطيع بشكل قاطع التفريق بين المراحل السرطانية للحالات الفردية ولا تستخدم لوحدها لتقرير شكل المعالجات الحاسمة. (6)

- ولأنه لا يوجد حد فاصل لقيمة الPSA من أجل تشخيص سرطان البوستات و خاصة الغير مجسوس بالمس الشرجي فقد عمل الباحثون على إيجاد مشعرات أخرى مساعدة بالتشارك مع P.SA فكانت هي :

1. **كثافة PSA : (7)**

- كل 1 غ نسيج موثي مصاب بـ BPH يرفع عيار الـ PSA/ 0.12/ نغ/مل.

- معظم الأشخاص الذين تكون عندهم قيم الـ PSA مرتفعة يكون معدل الإرتفاع عادة بين 4 – 10نغ/مل وعند هؤلاء فإن السبب الغالب هو الBPH وليس سرطان البروستات وذلك بسبب شيوع الBPH عند الناس.

- معايرةD– PSA والتي تعدل قيم الـPSA حسب حجم غدة البروستات المقاسة بالـTURSهي محاولة للتفريق بين أسباب ارتفاع PSA من أسباب سرطانية أو ضخامة سليمة.

- PSA-D ≤0.15 تقترح العتبة التي عندها يتطلب اجراء خزعة بروستات لهؤلاء الذين قيم PSA الدم تتراوح بين 4-10 نغ/مل ولاتوجد عندهم شك بالسرطان بالـ DREوTURS

- هناك من قلل من أهمية ال PSA-Dفي كشف السرطان وقد كانت حجتهم :

1- اختلاف الكمية التي تحويها البروستات من الظهارية (مصدر الـ PSA) من شخص لأخر.

2- اختلاف تقدير حجم البروستات بال TURSوعدم دقتها.

3- اختلاف شكل البروستات من حالة لأخرى.

4 – معظم مصدر الـ PSAعند مرضى الـ BPHهي المنطقة الإنتقالية المتضخمة بينما مرضى السرطان من المنطقة المحيطية.

- وبالرغم من أن PSA-Dوسيلة غير كاملة كمشعر للسرطان إلا أنها مساعدة في مجال ترشيح هؤلاء الذين قيم الـ PSA عندهم بين 4 – 10 نغ/مل لإجراء الخزعة.

2-سرعة PSA : (7)

- هناك تبدلات وتنوعات كبيرة تطرأعلى قيم PSA المصل بوجود أو غياب السرطان.

- هذه التبدلات عندما تحدث بشكل متزايد قد تكون موجهة لسرطان.

- المقصود بسرعة PSA: معدل التبدل في قيم الـPSA.

- تم الإتفاق على أنه زيادة أكثر من 0.75 نغ/مل بالسنة يعد علامة نوعية لوجود سرطان بروستات وأن المرضى بسرطان البروستات يحدث عندهم تبدلات مهمة (زيادة) في قيم PSA بالمقارنة مع هؤلاء الذين لايوجد لديهم سرطان.

- في إحدى الدراسات فإن 75% من الذين كان عندهم سرطان و5%من الذين لايوجد عندهم سرطان كانت سرعة ال PSA عندهم أكبر من 0.75 نغ/مل.

- إن أخذ ثلاث عينات دم ومعايرة الـPSA بفواصل زمنية مناسبة يعزز من أهمية هذا الإختبار كمشعر لسرطان البروستات (طبعاً إذا كانت التبدلات لصالح الزيادة)

3-النسبة بين ال PSA الحر و المرتبط : (7)

- من المعروف أن الـPSA يتواجد بشكلين حر ومرتبط.

- تبين أن الذين لديهم سرطان بروستات يكون عندهم قيم الـPSA المرتبط بـACT أعلى وقيم PSA الحر أخفض(كنسبة مئوية من الـPSA الكلية)من هؤلاء الذين ليس لديهم سرطان.

- ويعتقد أن ذلك قد يكون بسبب أن الخلايا السرطانية تنتج ACT بكميات أكبر مقارنة مع الذي تنتجه الظهارية الطبيعية.

- اقترح أنه إذا كانت النسبة PSAالحر/PSAالكلية ≤18% فإن ذلك قد يوجه لسرطان أكثر ما يوجه لضخامة حميدة وهذه فائدة قد تفوق تلك التي نحصل عليها إذا ماعايرنا الPSAالكلية لوحدها.

- أهمية هذا الإختبار تبدو بشكل خاص عند الذين لديهم قيم متوسطة من الـPSA الكلية 4-10نغ/مل عندما نكون على تردد في إجراء الخزعة أو عدم إجرائها.

- PSA الحر يكون أعلى عند الذين لا يوجد لديهم سرطان ولديهم ضخامة بروستات وعند الذين لديهم سرطان مع ظروف ضخامة بروستات.

- حجم البروستات>40سم3فإن نسبة الـPSAالحر ≤23%قد توجهنا لعدم إجرء خزعة بروستات (طبعا عند الذين لديهم PSAالكلية 4- 10نغ/مل) .

- حجم البروستات<40سم3 النسبة المعتبرة لل PSAالحر ≥14% توجهنا لعدم إجراء خزعة بروستات.

- إذا مع معرفة الأشكال الجزيئية لل PSA (نسبة PSAالحرإلى المرتبط)قد تصنف المرضى ذوي الـ PSA المرتفعة بشكل متوسط إلى عاليي ومنخفضي الخطورة من أجل القرار بأخذ الخزعة.

PSA وتحديد المرحلة الورمية (7)

- مستويات PSA الدم تتعلق مباشرة مع تطور المرحلة السريرية والمرضية للورم.

- ***التعليمات العامة***:

*70 – 80 %من الرجال الذين تكون قيم PSA عندهم <4 نغ/مل تكون المرحلة المرضية عندهم ورم موضع بالغدة.

*أكثر من 50%من الرجال الذين PSAعندهم >10نغ/مل لديهم ورم مخترق للمحفظة.

*معظم الرجال75% من الذين قيم الPSAعندهم >50 نغ/مل لديهم نقائل للعقد الحوضية

CT و MRIعادة غير مستطبة لتحديد المرحلة عند الرجال المصابين بسرطان بروستات موضع سريريا عندما تكون الPSA<25نغ/مل .

*المسح العظمي الإعتيادي ليس مطلوباً لتحديد المرحلة عند الرجال المصابين بسرطان بروستات موضع سريرياً ولا عرضي عندما يكون الـPSA≥ 20 نغ/مل.

*إن استئصال العقد اللمفية الحوضية وإرسالها للتشريح المرضي لمريض سرطان بروستات موضع سريريا ربما تكون غير ضرورية إذا كان PSA أقل من 10 نغ/مل أو إذا كان PSA أقل من 20 نغ/مل ومقياس غليسون ≥ 6.

الإيكو عبر الشرج (TRUS): (8) (9)

- إن الإيكو عبر الشرج يؤمن رؤية جيدة للبروستات والحويصلات المنوية ويعطي معلومات مفيدة عن بعض العمليات الإمراضية البروستات .

- كما يمكن من خلال الـTRUS أخذ خزعة موجهة للبروستات حيث في مقارنة لمدى حساسية كشف السرطان بالخزعة تم اكتشاف سرطان في 9 % من المرضى الذين أخذت عندهم الخزعة بالإيكو في الوقت الذي كانت عندهم الخزعات الموجهة بالإصبع سلبية .

- إن المنظر النموذجي لسرطان البروستات بالإيكو عبر الشرج هو منطقة ناقصة الصدى في المنطة المحيطية .

- وكان الباحث ELLIS وزملائه قد لاحظو أن هناك 37.6 % من الحالات التي تم تشخيص السرطان قيها كانت البؤر متساوية الصدى .

وبالتالي فإن أهمية ا لـTRUS بالنسبة لتشخيص سرطان البروستات هي :

1- لتحديد البؤرة المشبوهة بالسرطان .

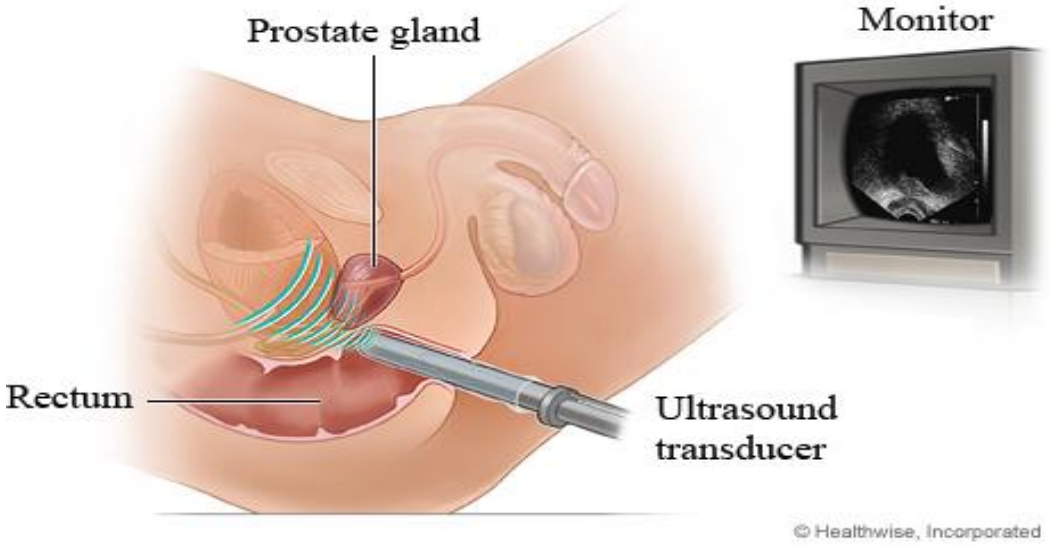
2- لزيادة الد قة في أخذ الخزعة .

مؤشرات أخرى تدل على وجود سرطان بالإيكو عبر الشرج : (9)

a. تبارز وعدم انتظام في المحفظة البروستاتية .

b. امتداد مناطق منخفضة الصدى من المنطقة المركزية إلى داخل الحويصلات المنوية .

ملاحظة : إن وجود آفة منخفضة الصدوية في المنطقة المحيطية تملك حساسية وجود سرطان بنسبة 85.5 % ونوعية بنسبة 28.4 % ومجمل الدقة هي 43% .



العلاقة بين (TRUS-PSA-DRE) :

إن توقع وجود السرطان وذلك بالمشاركة بين الوسائل التشخيصية الثلاث السابقة يتراوح بين(20-80%) حيث أن قيمة وسيلة واحدة فقط هي (6-25 %)،أما تشارك اثنتان معاً ترفع النسبة إلى (18-60%)، وتشارك الثلاث معاً يرفع القيمة إلى (56-72%) .

خزعة البروستات : (10) (11)

- إن خزعة البروستات تسمح بالتشخيص وكذلك وضع درجة الخلايا الورمية بأقل اختلاطات ممكنة حيث أن الخزعة الموجهة بالإيكو عبر الشرج أصبحت الطريقة المعيارية لأخذ العينات وذلك بعد جرعة وقائية من الصادات غالباً من الفلوروكينولونات وتستمر 24-48 ساعة بعد الخزعة .

- إن النظام السداسي الأول الذي وضعه Hadge حيث تؤخذ العينات السداسية (قمة-وسط-أسفل) من كل فص بروستاتي هذا حالياً قد تغير حيث تؤخذ العينات السداسية من المناطق الأكثر وحشية من المناطق المذكورة حيث هناك تتوضع النسبة الأكبر لوجود السرطان .

- أما عن عدد الخزعات فهو غير محدد بشكل قاطع ومعظم الدراسات حالياً تشير لأخذ عدد أكبر من الخزعات حيث يكون العدد (13-18) خزعة .

- كما أن الدراسات الأخيرة تشير بوضوح إلى أن المنطقة الإنتقالية يجب أن لاتكون هدفاً للخزعات من المرة الأولى .

➢ **ملاحظة:**إذا كان هناك عقيدة محسوسة بالمس الشرجي مع ارتفاع PSA< 10 فهناك دراسات أوصت بأخذ الخزعة من العقدة المشبوهة .

إذا كانت نتيجة الخزعة الموجهة سلبية في المرة الأولى متى يكون المريض مرشحاً لإعادة الخزعة ؟

1- مس شرجي مشبوه

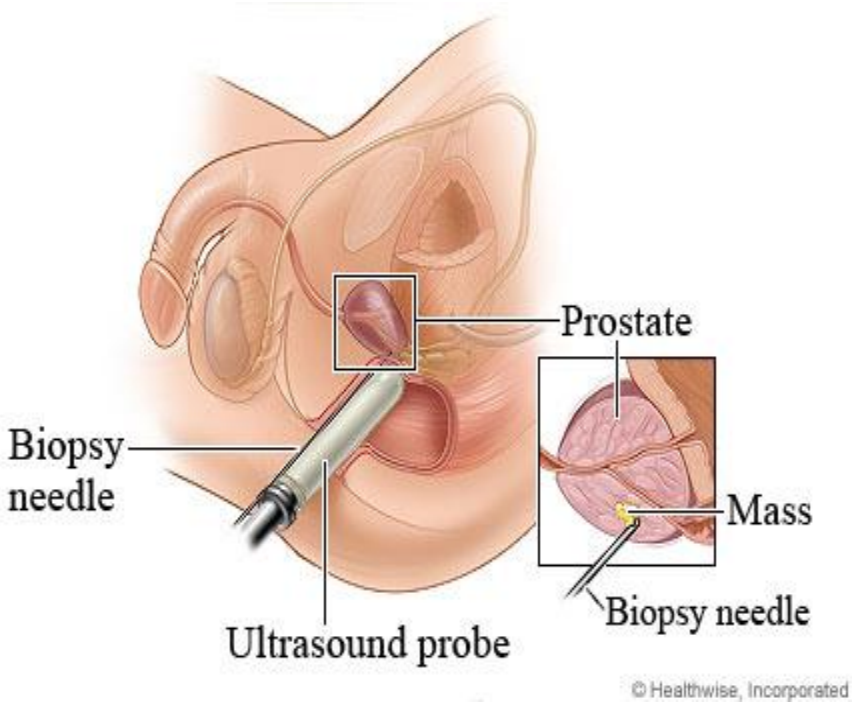
2- PSA عالي

3- موجودات الخزعة تشير لإحتمال الخباثة .

- حيث أن إعادة الخزعة تكشف (10-35) % من حالات السرطان ولكن الإستطباب الأهم لإجراء إعادة الخزعة هو مشاهدة آفات لانموذجية أو آفات يتوقع لها أن تكون خبيثة لكن دون وجود أدلة نسيجية كافية .

  - من ضمن هذه تعد PIN (التنشؤ داخل الظهارية) أهم الافات التي يتوقع كونها سابقة للسرطان وخاصة High grade (PIN) حيث أن احتمال التشارك مع السرطان هو 50-100% وهذا ماتكشفه إعادة الخزعة .

يوضح الشكل طريقة اخذ خزعة البروستات موجهة بالإيكو عبر الشرج :



أسس التشخيص ووضع مراحل سرطان البروستات : (12)

1- إن المس الشرجي المشبوه وارتفاع الـ PSA يمكن أن يشير لوجود السرطان ولا يوجد حد فاصل للقيمة الطبيعية لل PSAولكن يمكن اعتبار قيم أكبر من (2.5-3 نغ/مل)عند كبار السن كمشعر .

2- إن تشخيص السرطان يعتمد على الدراسة النسيجية والخلوية إذ نقوم بإجراء الخزعة وتحديد المرحلة إن كان ذلك مؤثراً بتدبير المريض .

3- إن الطريقة المثالية للخزعة هي الموجهة بالإيكو عبر الشرج وعلى الأقل تؤخذ (6-10) خزعات مباشرة وتكون وحشية من الطرفين وأكثر من ذلك في البروستات كبيرة الحجم .

- الخزعة من المنطقة الانتقالية لا تجرى من المرة الأولى
- تعاد الخزعات في الحالات المشكوك بها وهي : (مس شرجي مشبوه – PSA عالي – موجودات الخزعة تشير لاحتمال الخبث) .
- إعادة الخزعات للمرة الثالثة أو أكثر غير مجدية وهي تتعلق بكل مريض على حدا .

4- التخدير الموضعي حول البروستات يكون فعال ويفيد عند أخذ الخزعات .

5- **تحديد المرحلة T** :

- الغاية هنا هي تحديد هل الورم موضع في البروستات (T1-T2)أو أنه اخترق البروستات (T3-T4) .

- إن قيمة PSA عادة ترتفع مع تقدم مرحلة الورم إلا أنه لا يمكن الحكم من خلالها على مرحلة الورم بدقة ولا توجد علاقة واضحة ما بين قيمة PSA ومرحلة الورم السريرية والمرضية .
- إن كلاً من C.T و MRI ليست نوعية لتحديد الغزو الموضعي لسرطان البروستات .

- إن المرضى ذوي المرحلة السريرية T2a و PSA >10 فان الحويصلات المنوية غالباً ما تكون مصابة وكذلك ايجابية الخزعات المأخوذة من قاعدة البروستات تشير إلى إصابة الحويصلات المنوية .

6- **تحديد المرحلة N** :

- إن تحديد المرحلة N مهم فقط بالنسبة للمريض المقرر إجراء علاج شافي له وأن المقياس الوحيد لتقييم حالة العقد هو تجريف العقد سواء بالفتح الجراحي أو بالتنظير .

- مع مرحلة T2 أو أقل وغليسون < 6 ،و PSA< 20 يمكن تجاهل استقصاء العقد حيث احتمال إصابة العقد هنا أقل من 10% .

- إن كلاً من C.T و MRI ذات حساسية ضعيفة تتراوح من (0-70) % في كشف العقد ويكون CT دقيق عندما يترافق مع الخزعة ب CT للعقد المشكوك بها أو غير المتناظرة .
- إن التصوير المناعي الشعاعي قد يحمل مصداقية عالية .

7- **تحديد المرحلة M** :

- إن إصابة العظام موجودة في 85 % من المرضى الذين يموتون من سرطان البروستات وإن تحديد الإصابة العظمية يفيد في تحديد الإنذار لكل مريض .

- ارتفاع الفوسفاتاز القلوية تشير في 70 % لإصابة العظام وإن استخدام الفوسفاتاز القلوية مع PSA تصبح النسبة 98% لإصابة العظام .

- إن توقع الإصابة العظمية يمكن أن يجنب المريض الدخول في اختلاطات تلك الإصابة ، المسح العظمي هو الوسيلة الأمثل لذلك بالإضافة إلى التشارك مع صورة العظم الشعاعية – الفوسفاتاز القلوية و PSA.

- تقترح الدراسات أنه إذا كان PSA<20 ودرجة الورم جيدة أو متوسطة حسب غليسون والمريض لاعرضي يمكن تجاهل إجراء المسح العظمي أما في درجات الورم السيئة التمايز فإنه يجب إجراء المسح العظمي بغض النظر عن قيمة الـ PSA.

معالجة ومتابعة سرطان البروستات: (12)

1- المراقبة والانتظار :

إن مصطلح الانتظار والمراقبة يعبر عن استراتيجية علاجية تقوم على أساس متابعة لصيقة للمريض مع تأجيل الخيارات العلاجية حتى يتطلب الأمر ذلك ،وهو لا يعني الانتظار حتى ظهور أعراض سريرية ملحة تستوجب العلاج الجراحي الجذري أو الهرموني والتلطيفي بل غالباً ما يستخدم عند المريض الأكبر سناً مع داء موضع حيث

يمكن الإنتظار لديهم حتى ظهور ما يشير لبدء فعالية الورم مثل ارتفاع المستضد النوعي او تغير درجة الورم .

أي أن المرض معدل العمر المتوقع لديه أقل من عشرسنوات و لديه مرض منخفض الدرجة (Gleason score between 2-5)

هذا ويجب متابعة المريض الذي يختار هذا الصنف من العلاج مع الأخذ بعين الاعتبار ،إن المريض الحساس والقلق يجب إجراء خيار علاجي شافي له .

3-المراقبة الفاعلة :

يعني مراقبة الورم لحين وجود أي علامة لنموه أو ظهور الأعراض . و الهدف منه تجنب العلاج الزائد لكنه قد يسبب خوف وقلق للمرضى ، تستخدم هذه الطريقة في العلاج عند من نتوقع عندهم معدل حياة أكثر من عشر سنوات و الذين عندهم مرض خفيف إلى متوسط الدرجة (Gleason scor below 3+4) ، الورم غير مجسوس و قيمة ال PSA أقل من 10.

4-استئصال البروستات الجذري : (12)

- يجب أن يحتفظ بهذا العلاج للرجال الذين يمكن لهم ان يشفوا جراء هذا التدبير وسيعيشون فترة كافية بحيث يستفيدوا من شفائهم ،ولذلك تم وضع عوامل تؤثر في معدل الخطورة ومعدل الفائدة قبل اتخاذ قرار العلاج باستئصال البروستات الجذري هذه العوامل تتضمن :

1- العمر والصحة

2- طبيعة السرطان أي خطورة حدوث الانتقالات طول فترة بقاء المريض دون معالجة

3- إمكانية شفاء السرطان بالجراحة

4- اختلاطات الجراحة .

بالإضافة لذلك فإنه توجد عوامل إنذار سريرية وعوامل إنذار مرضية .

عوامل الإنذار السريرية :

إن الشفاء التام من السرطان بعد استئصال البروستات الجذري متعلق بعدة عوامل إنذار سريرية وهي :

1- المرحلة السريرية : كلما كانت متقدمة قبل الجراحة كلما زادت خطورة النكس فيما بعد .

2- الدرجة حسب غليسون : حيث انه كلما كان الورم سيء التمايز كلما زادت خطورة حدوث النكس .

3- قيم PSAالدم قبل الجراحة: كلما كانت مرتفعة كلما زادت خطورة حدوث النكس .

من ضمن العوامل الإنذارية السريرية أيضاً :العمر – العرق – كثافة PSA- إمكانية جس الورم بالمس الشرجي – مشاهدة الورم بالـ TRUS ،لكن أهمها على الاطلاق هو : الدرجة البدئية حسب غليسون يليها الدرجة الثانوية وقيم PSA

العوامل الإنذارية المرضية :

- بالإضافة إلى العوامل الإنذارية السريرية فهناك عوامل إنذارية أكثر دقة يمكن الحصول عليها من خلال دراسة عينات البروستات المستأصلة جذرياً .
- إن العامل الإنذاري الأهم والأقوى عندما نأخذ بعين الإعتبار كل العوامل السريرية والمرضية هو المرحلة المرضية والتي تصنف إلى :
  a. ورم محدود بالغدة .
  b. ورم ممتد خارج الغدة .
  c. غازي للحويصلات المنوية .
  d. منتقل للعقد اللمفاوية .
- إن المرضى الذين لديهم سرطان البروستات موضعة بالغدة فإن معدل البقاء خالياً من النكس لفترة خمس سنوات هو ممتاز وأكثر من 90 %،بينما يكون الإنذار سيئاً عندما يكون الورم مرتشحاً للحويصلات المنوية أو العقد اللمفاوية .

- إذا وبشكل عام من بين كل العوامل الإنذارية السريرية والمرضية فإن الأهم على الاطلاق هو :

1- المرحلة المرضية

2- درجة الورم حسب غليسون

3- الحجم الكلي للورم

5. المعالجة الشعاعية لسرطان البروستات :

إما قبل الجراحة أو بعدها أو معالجة شعاعية تلطيفية

6.المعالجة القرية لسرطان البروستات Cryo therapy :

- المبدأ هو تخريب الأنسجة الورمية من خلال تبريدها إلى درجة حرارة منخفضة جداً بما يؤدي إلى حدوث انسداد بالأوعية الصغيرة واحداث خثار فيها كما تحدث تبدلات داخل الوسط الخلوي تنتهي إلى تبلور داخل خلوي .
- أي النتيجة النهائية هي تنخر اقفاري أو خثاري للأنسجة الهدفية مع أذية بسيطة للأنسجة المحيطة وتحدث حواف واضحة بين النسيج المجتث والنسيج الطبيعي ،درجات الحرارة -5 إلى -40 م ويمكن الوصول بها إلى -196 بواسطة النتروجين السائل

- كان هذا الإجراء يجرى سابقاً عن طريق شق بالعجان وكانت تترافق مع اختلاطات كثيرة أهمها على الاطلاق هو النواسير الاحليلية الجلدية 15% - العنانة 7.4% .
- حالياً اصبحت المعالجة القرية تجرى عن طريق موجه بالإيكو عبر الشرج مع تقنيات تدفئة الاحليل – البروبات عادة من الفولاذ وعددها 3-5 وتغرس في البروستات

7.المعالجة الهرمونية لسرطان البروستات :

- إن خلايا البروستات معتمدة فيزيولوجياً على الإندروجينات من أجل تحريض نموها وتكاثرها .
- وعلى الرغم من أن التستسرون ليس ورمياً إلا أنه ضروري وأساسي لنمو وبقاء الخلايا الورمية .
- إن الخصيتين هي مصدر معظم الإندروجينات في الجسم وبالمقابل فقط 5-10 % من الإندروجينات تأتي من الكظر (dihedroepiandrostron -androstendion dihedroepiandrostronsulphate)
- إن إفراز التستسترون ينظم بواسطة المحور الوطائي النخامي القندي
- إن LHRH المحرر من الوطاء يحرض النخامة الأمامية لتحرير الهرمون الملوتن LH والهرمون المنمي للجريب FSH
- إن الهرمون LH يحرض خلايا لايديغ في الخصية لإفراز التستسترون .
- يتحول التستسترون ضمن الخلايا البروستاتية إلى 5- الف ديهيدروتسترون بواسطة خميرة 5 الفا ريدوكتاز والذي يعتبر محرض إندروجيني أقوى ب 10 مرات تقريباً من التستسترون .
- إذا ما حرمت الخلايا البروستاتية من التحريض الإندروجيني فإنها سوف تتعرض لما يسمى الموت الخلوي المبرمج .

- غالباً ما تستخدم المعالجة الهرمونية لسرطان البروستات المتقدم موضعياً أو النقائلي وهي معالجة تلطيفية ولا يوجد أي دليل على أنها معالجة شافية .

➢ الاشكال المختلفة للمعالجة الهرمونية :

1 - الإخصاء : الجراحي

2 - الدوائي : a -المعالجة بشادات LHRH b-حصار الإندروجين عند الخلايا الهدفية

8.المعالجة الكيماوية لسرطان البروستات المقاوم للمعالجة الهرمونية :

- إن معظم المرضى الذين لديهم سرطانة بروستات مقاومة للهرمونات يظهر عندهم ارتفاع PSA الدم كتظاهرة أولى على ترقي المرض بعد الحرمان الإندروجيني والتي تشاهد قبل 6 أشهر من ظهور العلامات الأخرى .
- إن المرضى الذين يظهرون مقاومة هرمونية والذين يتم إيقاف المعالجة لديهم بمضادات الإندروجين يجب معايرة التستسترون بشكل دوري .
- إن ظاهرة سحب مضادات الإندروجين تبدي استجابة سريرية تتمثل بانخفاض مستويات PSA الدم – تحسن الأعراض وفوائد اقل على مستوى النقائل العظمية والنفائل للانسجة الرخوة .
- يجب مراقبة PSA الدم بشكل حثيث لمدة 4-8 اسابيع قبل التحول إلى تدبير علاجي آخر .
- والخطوة الثانية هي تحديد أي نوع من المعالجة سيتم اعتمادها هل هرمونات الخط الثاني أم المعالجة الكيماوية والمعطيات المتوفرة تقترح أفضلية هرمونات الخط الثاني وتشمل الكيتوكونازول والسبيرونولاكتون مع جرعات منخفضة من الستيروئيدات .

ملاحظة :

- يجب الأخذ بعين الإعتبار السلوك السريري للسرطان والذي عادة ما يشير إلى ظاهرة نقائلية حيث إن :التمايز السيء وعدم التصنع والأورام الغدية الصماوية عادة تبدي ميلاً قليلاً للإستجابة أو استجابة لفترة قصيرة للحرمان الإندروجيني .
- إن المعطيات المتوفرة بالمعالجة الكيماوية خلال هذا العقد تقترح أن معدلات البقاء لمرضى سرطان البروستات المقاوم للهرمونات هي من 12-18 شهر .

المعالجات الكيماوية المقترحة :

1- السيكلوفوسفاميد : باستخدامه كعامل مفرد ابدى فعالية متواضعةضد الورم في 10-20 % من المرضى

2- الدوكسورو بوسين Doxorubicin

3- 5 فلورويوراسيل 5.F.U

4- سيس بلاتين C.S.platin

وكلها ايضاً ذات فعالية متواضعة في سرطان البروستات المقاوم للمعالجة الهرمونية .

5- Metoxantrone تكون فعاليته أفضل عند اشراكه مع جرعات منخفضة من ال predinsolone

- إن كل الدراسات المتوفرة أثبتت أنه ولا واحد من العوامل الكيماوية التي ذكرت سابقاً هو أفضل من الآخر من حيث معدلات البقاء

القسم العملي

القسم العملي

أهمية البحث وأهدافه:

بالرغم من الإنتشار الهام لسرطان البروستات في الجمهورية العربية السورية إلا أنه لا توجد دراسات كافية لدينا توضح النسبة الحقيقة لهذا الإنتشار أو دراسات أخرى تبين حساسية ال PSA في كشف سرطان البروستات و بالتالي الفائدة العملية من اتباعه كعامل معيار للكشف المبكر عن الخباثة .

إن معايرة عنصر المستضد الموثي النوعي PSA قد أدى إلى تزايد نسبة الكشف المبكر عن سرطان الموثة، لقد أصبحت نسبة السرطانات المكتشفة غير المجسوسة بالمس الشرجي في البلدان المتقدمة 75% والتي تصنف T1c و ذلك بفضل الاستخدام الواسع لل PSA . على العكس من البلدان النامية والتي ما زالت معايرة PSA بشكل روتيني وخاصة عند الرجال فوق الخميسن أو الذين يراجعون بسبب الأعراض البولية السفلية LUTS غير شائعة و بالرغم من الإتجاه عالميا نحو إيجاد واسمات أكثر نوعيه للكشف عن سطران البروستات مثل ال PCA3 إلا أنها ما زالت غير متوفرة في بلدان العالم الثالث و استمر ال PSA الواسم المصلي المتوفر و الأهم لدينا .

إن البحث يهدف إلى:

دراسة نتائج التشريح المرضي عند المرضى المراجعين لمشفيي الأسد و المواساة الجامعيين في الفترة الواقعه ما بين 10-2015 وحتى 10-2017 ضمنا ممن تجاوزت أعمارهم الخمسين عاما و يعانون من أعراض بولية سفلية و كانت قيم المستضد البروستاتي النوعي PSA عندهم بين 4 و 20 و ذلك بالرجوع الى الأضابير و دراسة نتائج الخزعات

الموجهة بالإيكو عبر الشرج أو عند المرضى الذين خضعو لإجراء تجريف بروستات عبر الإحليل TURP .

وسيتم تقسيم المرضى إلى مجموعتين :

1. المجموعة الأولى : قيمة ال PSA بين 4 و 10 نانوغرام/مل .
2. المجموعة الثانية : قيمة ال PSA بين 11و 20 نانوغرام /مل .

- تحديد نسبة سرطان الموثة في المجموعتين ومقارنتها بالدراسات العالمية.

طرائق البحث ومواده:

أجريت الدراسة بطريقة تقدمية و تراجعية على 174 مريضاً من مراجعي مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين ب دمشق حيث تمت دراسة كل مريض عن طريق أخذ القصة السريرية، الفحص السريري ، المس الشرجي الإصبعي DRE لكل مريض ومعايرة PSA في المصل . تم تنظيم استمارة خاصة تضمنت القصة السريرية والفحص السريري و النتائج المخبرية وتقرير التشريح المرضي.

النتائج والمناقشة:

لقد تم تسجيل الملاحظات الآتية أثناء الدراسة :

✓ الانتباه أثناء أخذ القصة السريرية لوجود قصة أسر بولي حاد أو إجراء قثطرة بولية احليلية أو استخدام الأدوات التنظيرية عبر الإحليل أو أي آفة حادة في الموثة قبل سحب عينة الدم لمعايرة PSA حيث تؤدي إلى ارتفاع كاذب في قيمة PSA.

✓ تسحب عينات الدم دائماً قبل إجراء DRE للحصول على نتائج صحيحة للـ PSA(يوجد اتجاه عالمي حالياً لنفي تأثير المس الشرجي على عيار PSA في المصل حيث تؤكد الدراسات عدم تغير قيمة PSA نتيجة المس الشرجي فقط) .

- ✓ إعادة معايرة PSA وخاصةً عند مرضى المجموعة الأولى والذين يشك بنتيجة PSA لديهم أو المصابين بانتان بولي أو تداخل عبر الاحليل أو مس شرجي أو تدليك موثة.

- ✓ تم إستبعاد المرضى الذين يعانون من انتان بولي سفلي مثبت مخبريا .

- **توزع المرضى حسب الشكوى الرئيسة** :

تم الحصول على عينة المرضى عن طريق المرضى المراجعين لمشفيي الأسد و المواساة الجامعيين ، نلاحظ أن غالبية المرضى المراجعين ضمن عينة الدراسة كانت نتيجة الأعراض البولية السفلية وأهمها صعوبة التبول أو تعدد البيلات الليلي أو النهاري ، في حين راجع بعض المرضى بقصة أسر بولي حاد أو بيلة دموية ، قسم آخر من المرضى تم سحب عينة PSA في إطار شكايات أخرى (الاستطباب هو العمر فوق الخمسين فقط) .

الجدول رقم (1) يبين توزع المرضى حسب الشكاية الرئيسية

العرض أو الشكوى الرئيسية		LUTS	أسر بولي حاد	بيلة دموية	شكاية أخرى
مجموعة1	العدد	75	8	4	15
	%	%73.53	%7.84	%3.92	%14.71
مجموعة 2	العدد	36	14	14	8
	%	%50	%19.44	%19.44	%11.11

- **توزع المرضى حسب نتائج التشريح المرضي ومقياس غليسون :**

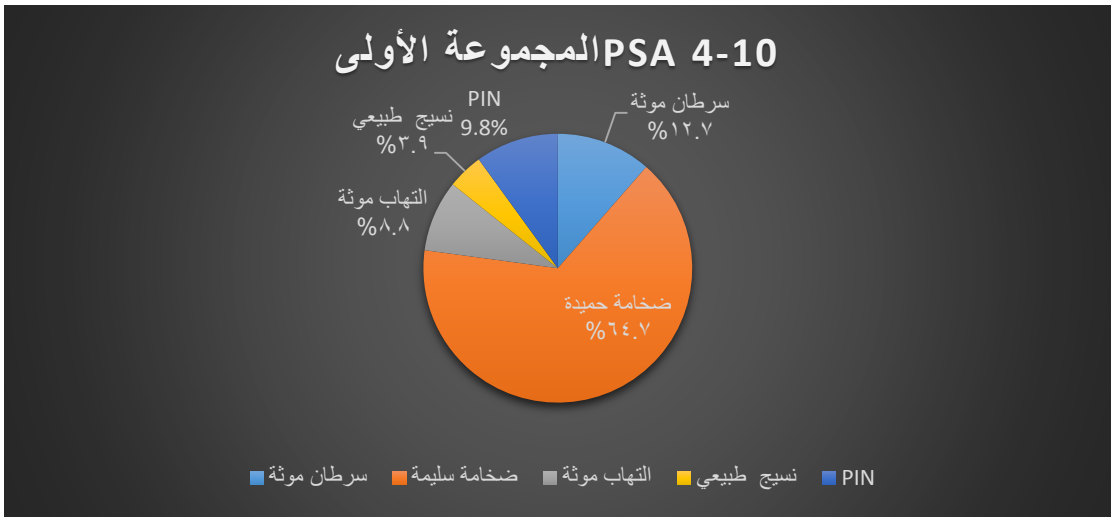
المجموعة الأولى : عدد المرضى 102 مريضاً وكان عدد المصابين بسرطان الموثة 13 مرضى (12.7%)في هذه المجموعة في حين وجدت موجودات متوافقة مع ضخامة موثية حميدة عند 66 مريضا (64.7%) ووجدت موجودات التهابية (علامات التهاب موثة مزمن) عند 9 مرضى (8.8%) , ، تنشؤ ضمن الظهارة الموثية PIN عند 10 مرضى (9.8%)و لم تلاحظ موجودات مرضية عند 4 مرضى (نسيج موثي طبيعي) .(% 3.9)

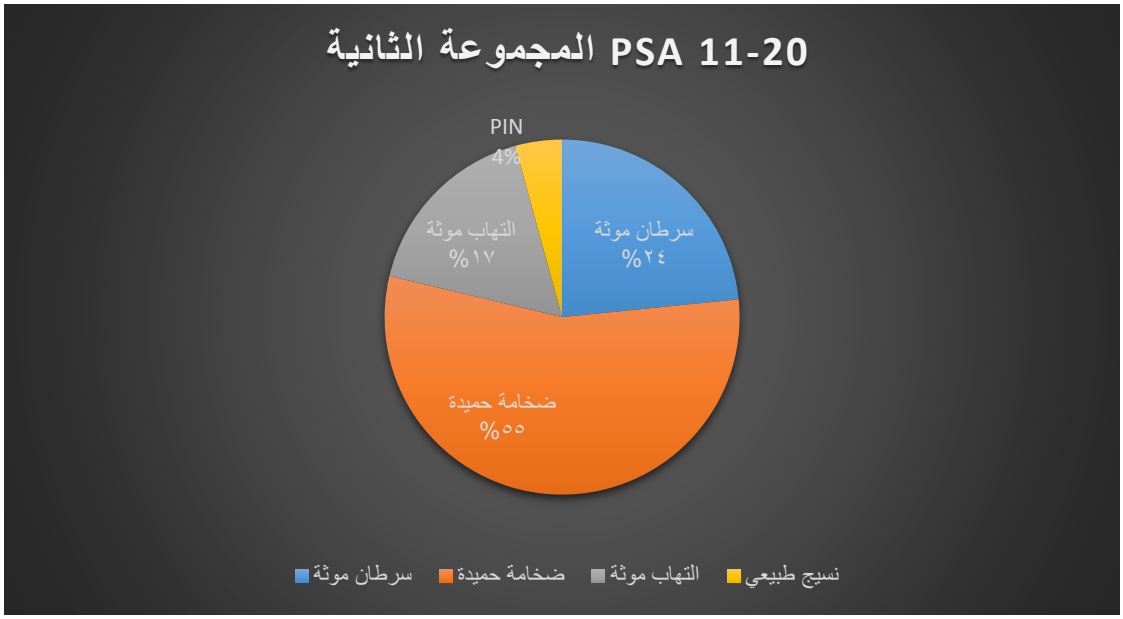
المجموعة الثانية : عدد المرضى 72 مريضاً وكان عدد المصابين بسرطان الموثة 17 مريضاً في هذه المحموعة (23.6%)، الضخامة الموثية الحميدةعند 40 مريضاً (55.5%)، التهاب موثة 12 مرضى (16.66%)، تنشؤ ضمن الظهارة الموثية PIN عند 3 (4.16%) من المرضى .

الجدول رقم (2) يبين توزع المرضى حسب نتائج التشريح المرضي

	سرطان الموثة	ضخامة موثية حميدة	التهاب الموثة	تنشؤ ضمن الظهارة PIN	نسيج موثي سليم	المجموع
المجموعة الأولى	13	66	9	10	4	102
النسبة المئوية	%12.7	%64.7	%8.8	%9.8	%3.9	
المجموعة الثانية	17	40	12	3	-	72
النسبة المئوية	%23.6	%55.5	%16.66	%4.16	-	

يبين **الشكلان (1) و (2)** توزع المرضى حسب نتائج التشريح المرضي في كلا المجموعتين (1) و (2)

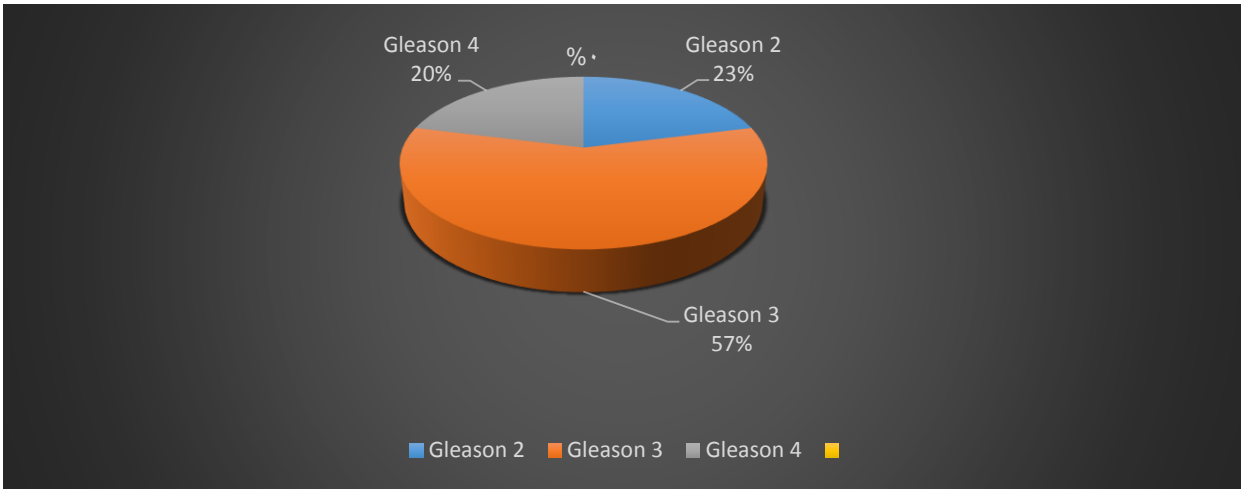




في دراستنا وجدنا أن الكشف المبكر عن سرطان الموثة عن طريق معايرة PSA و إجراء الخزعة الموثية أتاح الكشف عن سرطانات جيدة التمايز حسب مقياس غليسون (2 –4)

يبين الجدول رقم(3) يبين توزع الأورام المكتشفة حسب مقياس غليسون

	غليسون 2 (1+1)	غليسون 3(2+1) او 3 (1+2)	غليسون 4(2+2)
مجموعة 1	5	8	0
مجموعة 2	2	9	6
المجموع	7 (%23)	17 (%57)	6 (%20)



الشكل رقم(3) يبين النسبة المئوية للأورام المكتشفة حسب مقياس غليسون

إن نظرة بسيطة إلى الجدول السابق تبين أنه بزيادة مستوى PSA سنكتشف أوراماً أسوء تمايزاً وهذا إثبات آخر على أهمية الكشف المبكر لسرطان الموثة.

❖ **توزع مرضى الدراسة حسب العمر :**

كان عمر أصغر مريض في الدراسة 51 عاماً وأكبر مريض 86 عاماً وكان متوسط العمر 68.5 عاماً، تتقاسم المجموعتان العمريتان الأوليتان (50–59 + 60–69) غالبية المرضى في المجموعة الأولى، وفي المجموعة الثانية الفئة العمرية المسيطرة 60–69 بالدرجة الأولى والفئة 70–79 بالدرجة الثانية.

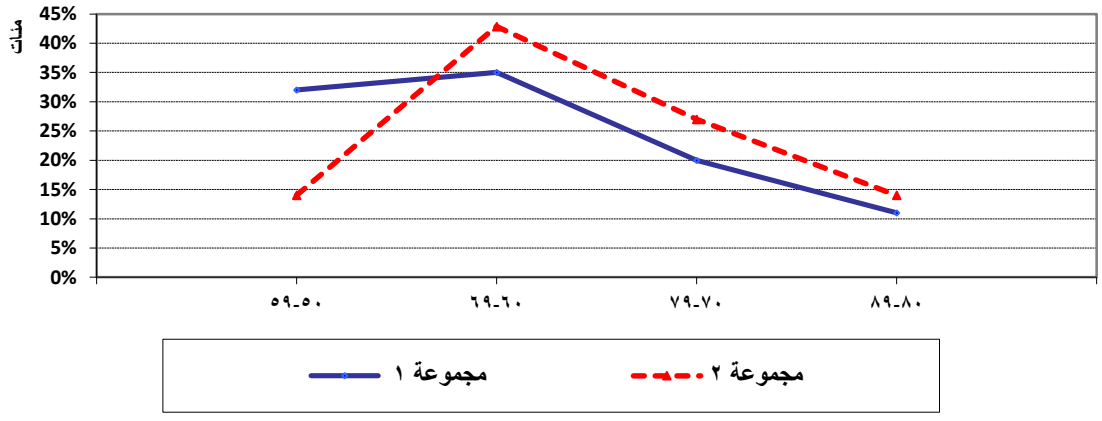
كما نلاحظ قلة عدد المرضى في الفئة العمرية 80–89 في الدراسة وغالباً ما يعود ذلك إلى قلة عدد المرضى المراجعين بهذا العمر و تأخر التشخيص بسرطان الموثة عند هؤلاء المرضى.

يبين الجدول رقم (4) والشكل رقم (4) توزع المرضى حسب الفئات العمرية :

الجدول رقم (4): توزع المرضى حسب العمر

العمر	59-50	69-60	79-70	89-80
المجموعة الأولى	36	39	21	6
مرضى السرطان	5	5	3	0
المجموعة الثانية	11	30	20	11
مرضى السرطان	2	9	4	2
مجموع مرضى السرطان	7 (%23.3)	14 (%46.6)	7 (%23.3)	2 (%6.6)
المجموع	47	69	41	17

الشكل رقم (4) يبين توزع المرضى حسب الفئات العمرية



❖ **علاقة المس الشرجي DRE مع الكشف المبكر لسرطان الموثة:**

إن المس الشرجي الإصبعي هو إجراء سريري مهم ومفيد جداً في تشخيص أمراض الموثة وخاصة الضخامة السليمة وسرطان الموثة باعتبار أن سرطان الموثة يتوضع في المنطقة المحيطية حيث يمكن كشف العقد في نسيج الموثة عندما يتجاوز حجمها 0.2 مل

إن موجودات المس الشرجي الإيجابي تتضمن :

1.وجود عقدة قاسية أو اكثر بأي حجم في الموثة.

2.عدم تجانس في قوام الغدة الموثية.

3. وجود قساوة شاملة لفص أو أكثر من الموثة.

في دراستنا :

في المجموعة الأولى والتي شملت 102 مريضاً كانت ايجابية DRE عند 5 مرضى من أصل 13 مرضى مصابين بالسرطان، أما في المجموعة الثانية و التي شملت 72 مريضاً كانت ايجابية DRE عند 9 مرضى من أصل 17 مريض مصاب بالسرطان .

إن استخدام DRE في دراستنا يزود بالملاحظات الآتية:

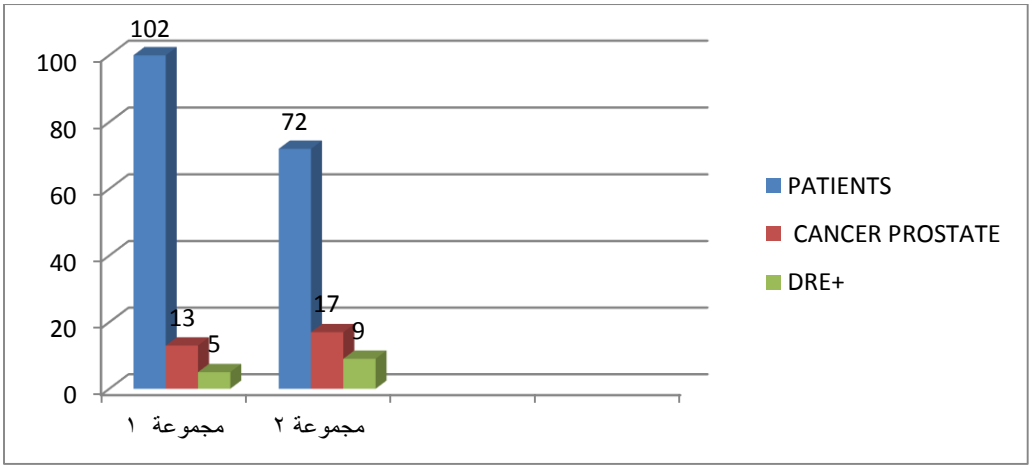
- إن دقة DRE في كشف سرطان الموثة في المجموعتين معاً يساوي 46.66%.
- تزداد ايجابية DRE طرداً في الكشف عن سرطان الموثة عند مستويات PSA أعلى.

إن سلبية DRE لا ينفي نهائياً وجود سرطانة موثية.

يبين **الجدول رقم (5)** نتائج المس الشرجي الإيجابي و السلبي :

	مس شرجي ايجابي	مس شرجي سلبي	المجموع
مجموعة اولى	5	8	13
نسبة مئوية	%38.5	%61.5	
مجموعة ثانية	9	8	17
نسبة مئوية	%52.9	%47.1	
المجموع	14	16	30
نسبة مئوية	%46.6	%53.4	

يبين الشكل رقم (5) النسبة بين عدد المرضى الكلي وسرطان الموثة وإيجابية المس الشرجي :



المقارنة بالدراسات العالمية:

ستتم المقارنة بين دراستنا و الدراستين التاليتين :

- **الدراسة الأولى :**

الدراسة المنشورة في مجلة (Journal of Postgraduate Medicine(JPGM العدد 55 عام 2009 و المجراة في مشفى **Tilak Municipal General Hospital** في مدينة مومباي في الهند و هي دراسة مشابهة لدراستنا حيث تمت مراجعة سجلات المرضى المراجعين للمشفى خلال 5 سنوات والذين كانوا يعانون من الأعراض البولية السفلية LUTS و خضعوا لمعايرة PSA وخزعة للموثة باستخدام الخزعة الموجهة بالإيكو عبر الشرج ، تم تقسيم المرضى حسب مستوى PSA إلى مجموعات و حساب نسبة كشف سرطان الموثة في كل مجموعة .

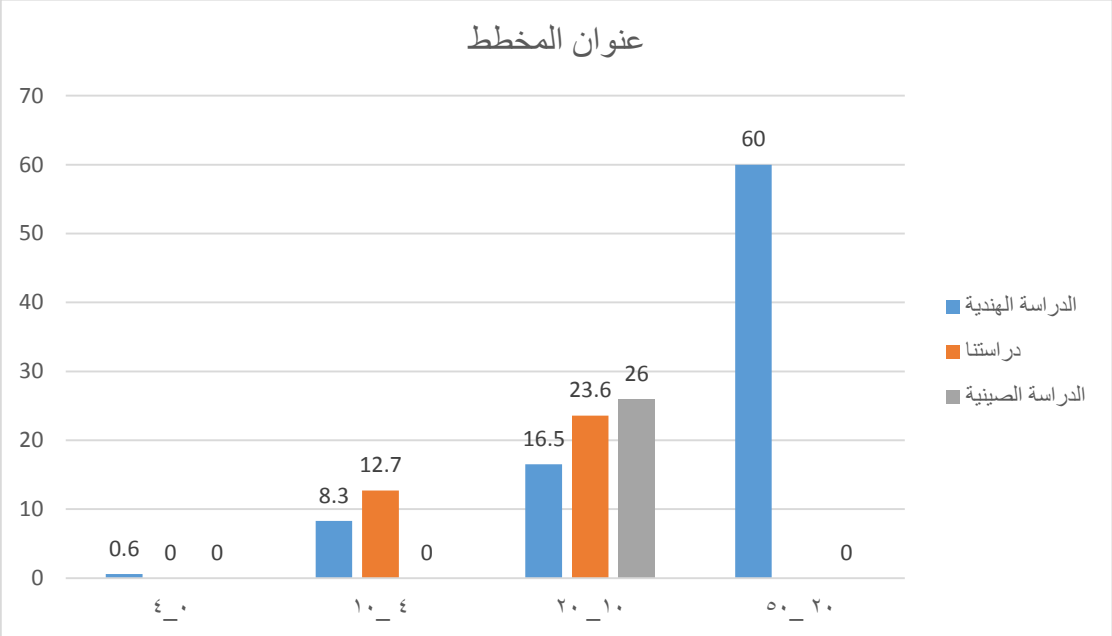
- **الدراسة الثانية :**

دراسة صينية نشرت على موقع www.pubmed.com بتاريخ 31/ 8 / 2016 عن تطوير مقياس جديد للكشف بشكل دقيق عن سرطان البروستات عند المرضى الذين تتراوح قيمة ال psa في المصل عندهم بين 4 و 20 نانوغرام/مل :

- تمت الدراسة على 797 مريض في مشفى Nanjing Medical University كان لديهم PSA المصل بين 4 و 20 نانوغرام/مل و خضعو لإجراء خزعة بروستات باستخدام الخزعة الموجهة بالإيكو عبر الشرج و في الفترة ما بين ايلول 2009 حتى تموز 2013 .

الجدول رقم (6) مقارنة بين الدراسات الثلاث من حيث النسبة المئوية لوقوع سرطان البروستات حسب قيمة ال PSA :

	PSA 0-4 ng/ml	PSA 4-10 ng/ml	PSA 11-20 ng/ml	PSA 20-50 ng/ml
الدراسة الهندية	0.6 %	8.3%	%16.5 %12	59.9%
الدراسة الصينية		%26		
دراستنا		12.7%	23.6% %17	

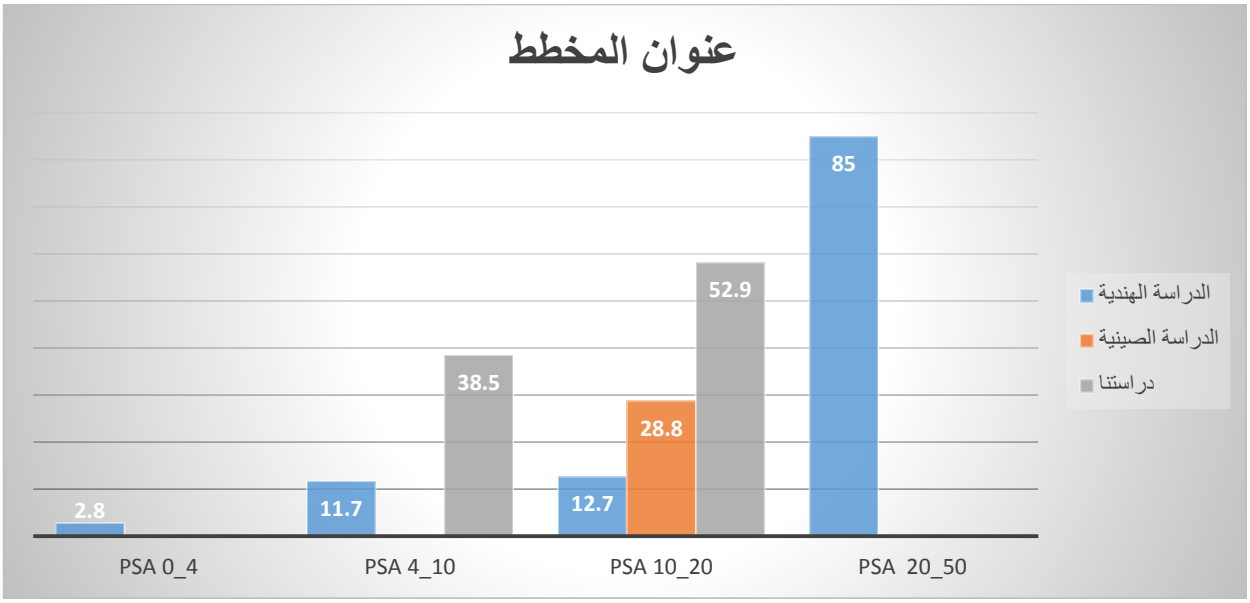


الشكل رقم (6) مقارنة بين الدراسة الهندية و الصينية و دراستنا

من الملاحظ تقارب نسب الإصابة في المجموعات نفسها وذلك لتقارب ظروف الدراسات الثلاث .

الجدول رقم (7) يبين مقارنة بين الدراسات الثلاث من حيث النسبة المئوية في إيجابية المس الشرجي الحقيقية في الكشف عن سرطان البروستات :

	PSA 0-4 ng/ml	PSA 4-10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA 20-50 ng/ml
الدراسة الهندية	14 من أصل 490	20 من اصل 171	15 من اصل 118	35 من أصل 41
النسبة المئوية	%2.8	%11.7	%12.7 %12	%85
الدراسة الصينية		60 من أصل	208	
النسبة المئوية		%28.8		
دراستنا		5 من اصل 13	9 من اصل 17	
النسبة المئوية		%38.5	%52.9 %46.6	



الشكل رقم (7) مقارنة بين الدراسة الهندية و الصينية و دراستنا

الاستنتاجات والتوصيات:

1. أظهرت الدراسة زيادة نسب الإصابة بسرطان الموثة بزيادة قيمة PSA و زيادة الفئة العمرية.

2. التأكيد على أهمية معايرة المستضد الموثي النوعي بشكل روتيني عند جميع الرجال فوق الخمسين ومن ثم المعايرة الدورية له وفقاً لعوامل الخطورة والقصة العائلية عند كل مريض .

3. أهمية إجراء دراسات جديدة حول نسبة حدوث سرطان البروستات عند مرضى لديهم قيمة المستضد البروستاتي PSA ضمن المجال الطبيعي (تحت ال 4).

4. أهمية إجراء دراسات مسحية موسعة باستخدام المستضد الموثي النوعي وخزعة الموثة ومقارنتها بالدراسات العالمية.

5. زيادة الوعي العام حول سرطان الموثة وأهمية الكشف المبكر له.

6. تأمين الأدوات اللازمة لإجراء خزعة الموثة عبر الشرج كونها الأكثر دقة وتسمح بأخذ خزع من المناطق المشبوهة (ناقصة الصدى) و تخدم في تطبيق الاستخدامات الحديثة لل PSA بأخذ قياسات دقيقة للغدة الموثية .

7.إدخال التطبيقات المخبرية الحديثة لل PSA في التطبيقات السريرية و التأكيد على أهمية توثيقها بشكل مفصل في أضابير المرضى .

8.الانتباه و زيادة الوعي لمرضى الآفات قبل سرطانية PIN وإعادة معايرة PSA و خزعة الموثة كل ست أشهر لمدة سنتين على الأقل .

المراجعReferences

1. Cookson, M. S.; Graham, S. D.; Glenn, J. F. *Glenn's Urologic Surgery*. 5thed Lippincott Williams & Wilkins. 2005, 13-20

2. Konety, B. R.; Williams, R. D. *Smith's General Urology* . 18th Ed, HumanaPress, NY USA, 2006, 654-691.

3. Campbell,S.C; Novick, A.C; Bukowskir.M: *Campbell-Walsh Urology* . 9thed, Saunders Elsevier, Philadelphia USA,2007, 3945.

4. Oesterling , J.E : *Prostatic Specific Antigen .A Critical assessment of the mosttumor marker for adenocarcinoma of the prostate* . The Journal of Urology.May 199٤ ,vol 145 , 907 -923.

5. Yuan, J. J ;Coplen, D.E ; Petros, J . A ; Smith D S , Catalona, W, J . *Effects ofrectal examination , prostatic massage , ultrasonography and needle biopsy onserum prostate specific antigen levels* . J Urol 1995 147 :810-811

6. Glensky ,W. J ; Klee .G ; Bergstralh, E. J ; Oesterling, J.E . *Prostatic SpecificAntigen establishment of the reference range for the clinically normal prostategland and the effect of digital Rectal examination , ejaculation , and time onserum concentration* . Prostate 1993 ; 21 (2) : 99-110

7. Omrek ,G.M ,Seiffert, U.B . *Physical activity release prostate specific antigenfrom the prostate gland into blood and increase serum PSA concentration* .Clinical Chemistry 1996 ; 42:5 691 -695.

8. Gerstenbluth, R.E et al. *Does level of expertise influence the cancer detectionrate of prostate biopsy? J Urol*2002; **167**: 1323

9. Benson, M. C ; Olsson, C. A .*prostate specific antigen density , Role in*
patient evaluation and management . Cancer 1997; 741967 -73.

10. Stenman,U.H ; Leinonen, J ; Zhang ,W. M . *Standirazation of PSA determination*.Scand J Clin Lab 1998;55 Supply 221:45-51
All Rights Reserved - Library of University of Jordan - Center of Thesis Deposit

11. Philip Hanno, PENN CLINICAL MANUAL OF UROLOGY , second edition , adult gemitourinarytrackt , prostat and bladder, P :514 .

12. the European association of urology guidelines . 2015 eddition

13.Christensson A , Bjork t , Nelsson O et all : serum psa complexed to alpa 1 antichemotryps as an indicator of prostat cancer ; j urol 2007,150,100