



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

التنبؤ باحتمالية ترقى درجة الغليسون في سرطان البروستات بين
الخزعة والتشريح المرضي بعد استئصال البروستات الجذري

Predicting the probability of prostate cancer Gleason sum
upgrading between biopsy and radical prostatectomy
pathology.

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

برئاسة وإشراف الأستاذ الدكتور

إبراهيم برغوث

إعداد طالب الدراسات العليا

حمد حسين الخلف

الإهداء والشكر

إلى كل من علمني علما نافعا ولو حرفا، إلى كل من أثار لي الطريق إلى النجاح إلى من ارشدني وعلمني أتقدم بالشكر والعرفان الجزيل للأستاذ الدكتور إبراهيم برغوث الذي أفادنا من علمه مما ساعدنا في تخطي مرحلة الماجستير والاختصاص وإعداد هذا البحث وإخراجه بهذه الصورة التي اجتهدنا ان تكون بأفضل صورة قدر المستطاع.....

والشكر موصول الى أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير باذلين بذلك جهودا كبيرة خلال أعوام قضيناها في الماجستير والاختصاص، فلهم منا كل المحبة والتقدير.

والشكر ايضا الى كل من يقرأ هذا البحث بغرض الإطلاع والاستفادة منه ومن ثم المقدره على التحديث والوصول الى الافضل بإذن الله .

والشكر الجزيل والإمتنان الكبير الى الأب الغالي والأم الغالية فهما أعز النعم التي أنعم الله بها علينا فما كان لنا سندا وعونا خلال جميع مراحل الدراسة.

الفهرس

٢	١-المقدمة
٣	٢- الدراسة النظرية:
٤	- لمحة جينية
٥	- لمحة تشريحية
١٢	- أساسيات في سرطان البروستات:
١٢	الوبائيات.
١٣	الامراضية
١٧	الدرجة والمرحلة
٢٢	الموجدات السريرية والمخبرية والخزعة البروستاتية
٢٦	استراتيجيات الوقاية
٢٨	-التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي
٢٩	-ومضان العظام
٣١	- علاج سرطان البروستات
٣٣	-ترقي درجة الغليسون
٣٧	٣- الدراسة العملية:
٣٨	- الهدف من الدراسة
٣٩	- الطرق والمواد
٤٣	- النتائج
٥٢	- المناقشة
٥٧	- الاستنتاجات
٥٨	٤- التوصيات
٥٩	٥-المراجع

المقدمة

يعتبر سرطان البروستات من أشيع السرطانات عند الرجال وهو السبب الثاني للوفيات السرطانية وعلى الرغم من معدل انتشاره فإن طبيعة المرض ما تزال نسبياً غامضة والعديد من الدراسات حول ترقى وتطور المرض غير مفهومة حتى الآن. لكن نظراً لأهمية هذا السرطان فقد سعى الباحثون منذ عشرات السنين للبحث عن العلاج الأمثل لكل مرحلة من مراحل السرطان الذي لازال الموضوع الأكثر جدلاً. تتوفر حالياً خيارات علاجية متعددة لتدبير سرطان البروستات الموضع، كاستئصال البروستات الجذري، العلاج الشعاعي من خارج الجسم (EBRT) المعالجة بـ brachy therapy، والمراقبة الفعالة^(١٠)

يمثل استئصال البروستات الجذري واحداً من أشيع علاجات سرطان البروستات الموضع سريرياً ويبقى انتقاء المرضى المناسبين لاستئصال البروستات الجذري معقداً بسبب تعدد الاستراتيجيات التي يمكن إتباعها في تخطيط التكتيك الجراحي، المتابعة بعد الجراحة و العلاج ما بعد الجراحي.

تبعاً للدراسات السابقة، حتى ٤٣% من المرضى تترقى لديهم درجة غليسون بين خزعة البروستات المجراة قبل الجراحة وبين نتيجة التشريح المرضي النهائي بعد استئصال البروستات الجذري وقد يؤثر هذا الترقى على خطة العلاج، ولذلك قد يساعد معرفة احتمالية ترقى درجة غليسون على انتقاء أفضل خيارات العلاج تبعاً للخصائص قبل الجراحة^(١١)

هناك خمس وسائل يمكن أن تتوقع ترقى درجة غليسون و حتى الآن فإن فقط مخطط Chun اعتمد في اليابان وأوروبا، مظهراً تمييزاً جيداً (٧٩,٢% و ٧٤,٩% على التوالي) وعلى أية حال إن تقييم خصائص المخطط كانت غير مثالية في المرضى اليابانيين. وتبعاً لذلك يجب أن تعطى هذه الأداة خصوصية في المرضى الأوروبيين وما زالت وسائل أخرى ضرورية لتوقع ترقى درجة غليسون (٧). Gleason score upgrading (GSU) في مجموعات المرضى الأخرى.

إن هدف الدراسة تقييم صلاحية مخطط Chun في مرضى مشافى جامعة دمشق التعليمية.

الدراسة النظرية

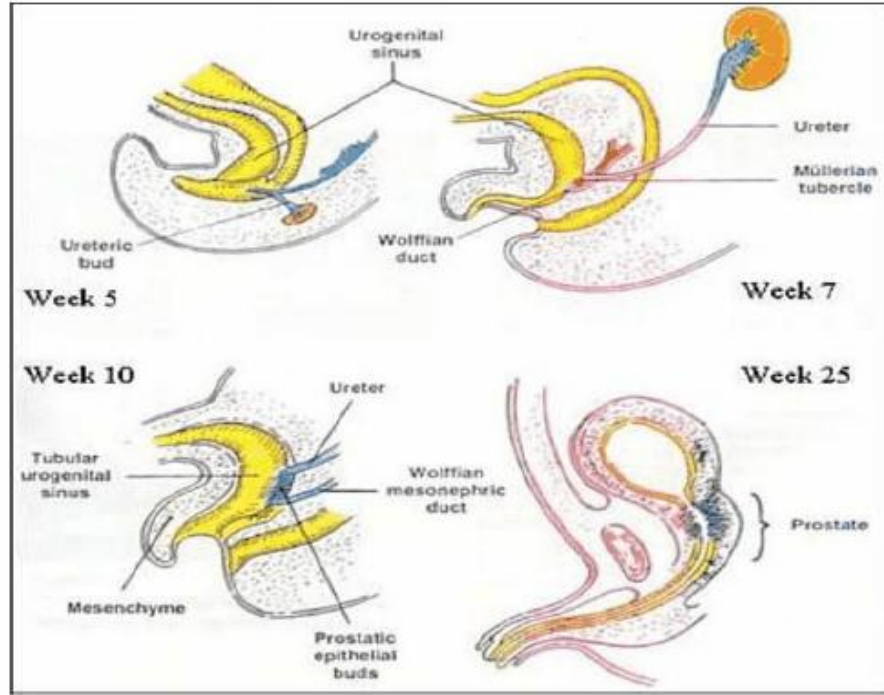
لمحة جنينية (١٠)

البروستات تشتق من الجيب البولي التناسلي خلال الشهر الثالث من حياة الجنين وذلك تحت تأثير الـ DHT الذي يشتق من التسترون الجنيني بفعل الأنزيم α ريدوكتاز)

تتطور البروستات على شكل عدة تبرعات صلبة من ظهارية الاحليل تنمو فوق وتحت مدخل القناة الكلوية المتوسطة. هذه التبرعات الأنبوبية الشكل البسيطة تتطور إلى ٥/مجموعات محددة في نهاية الأسبوع (١١) من الحياة الجنينية ويكتمل نموها في الأسبوع (١٦)، وهي تتفرع لتعطي بالنهاية جهاز قنوي معقد والذي بدوره يلاقي الخلايا الميزانشيمية المتميزة الموجودة في هذا المكان من الجيب البولي التناسلي. هذه الخلايا الميزانشيمية تبدأ بالتطور حول هذه النبيبات في الأسبوع (١٦) وتصبح أكثر كثافة في المحيط لتشكل محفظة البروستات في الأسبوع (٢٢). اللحمية العضلية تتطور بشكل ملحوظ وتبدأ بالزيادة بشكل مترقي حتى الولادة.

من البراعم الخمسة الظهارية تتشكل الفصوص الخمسة للبروستات الأمامي، الخلفي، الجانبيان والمتوسط. في البداية هذه الفصوص مفصولة عن بعضها بشكل واضح ثم تلتقي مع بعضها لاحقاً بدون أي حواجز حقيقية بينها.

إن نبيبات كل فص لا تلتحم مع نبيبات الفص الآخر على الرغم من أن نبيبات الفص الأمامي تكون في المراحل الباكرة كبيرة وعديدة التفرعات، ولكنها بعد ذلك تنكمش وتفقد معظم تفرعاتها. وهي تستمر بالانكماش حتى أنها تبدو عند الولادة غير حاوية على لمعة وصغيرة الحجم على شكل تبرعات ظهارية جنينية صلبة. على العكس من ذلك فإن نبيبات الفص الخلفي تكون أقل عدداً ولكن أكبر مع تفرعات عديدة وخلال نموها تمتد للخلف تجاه الفصل المتوسط والفصوص الجانبية الآخذة بالتطور وبالتالي تشكل المظهر الخلفي للغدة والذي يمكن الشعور به عبر الشرج.



الشكل رقم ١- التطور الجنيني

لمحة تشريحية (١٠)

الموقع والمجاورات:

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 للشرح 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 الآخر .

ويمر الإحليل عبر الموثة من قاعدتها حتى القمة منحرفاً بمقدار ٣٥ 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 لللفة الحوضية، ويثقب الجزء العلوي من السطح الخلفي للموثة بالقناتين
الدافقتين لتفتحان في الإحليل الموثي عند الحواف الوحشية للقريبة الموثية

ترزن البروستات الطبيعية حوالي ١٨ غ وهي تقيس ٣ سم طولاً و ٤ سم عرضاً و ٢
سم عمقاً، ويعبر البروستات الإحليل البروستاتي. مع أن للبروستات شكل بيضوي
إلا أن لها وجه أمامي ووجه خلفي ووجه جانبيان مع قمة ضيقة سفلياً وقاعدة
عريضة علوياً والتي تكون متمادية مع المثانة. تحاط البروستات بمحفظة مكونة من
الكولاجين والايلاستين وعضلية ملساء خلفياً وجانبياً و لهذه المحفظة سماكة
وسطية تقدر ب ٠,٥ ملم. هناك حزم مجهرية من الألياف العضلية الملساء تمتد من
الوجه الخلفي للمحفظة لتلتحم مع لافة دينونفيليه. هناك نسيج مصلي رخو يحدد
مستوى رقيق بين لافة دينونفيليه والمستقيم. على الوجوه الأمامية والأمامية
الجانبية للبروستات فإن المحفظة تندمج مع الامتداد الحشوي لللفة الحوضية
الباطنة.

أما باتجاه القمة فإن الأربطة البروستاتية العانية تمتد أمامياً لتثبت البروستات بعظم
العانة. إن الفرع السطحي للمركب الوريدي الظهري يتوضع خارج هذه اللفة في
الشحم خلف العانة ويثقبه لينزح إلى المركب الوريدي الظهري. وحشياً تحاط
البروستات بالجزء العصعصي العاني من رافعة الشرج وهي مرتبطة بشكل مباشر
للافة الحوضية الباطنة المبطنة لها.

أسفل الوصل بين اللفقتين الحوضيتين الباطنتين الجدارية والحشوية (اللفة
الحوضية الوترية المقوسة) فإن اللفة الحوضية ومحفظة البروستات تنفصلان
والمسافة بينهما تملأ بنسيج شحمي وبالاتقسامات الجانبية للمركب الوريدي
الظهري.

تسير الأعصاب الكهفية وحشياً وخلفياً بالنسبة للبروستات ضمن اللفة الحوضية
الجدارية (اللفة البروستاتية الجانبية). لذلك للمحافظة على هذه الأعصاب فإن هذه

اللفافة يجب أن تشق أو تسلخ وحشياً نسبة للبروستات وأمامياً نسبة للحزمة الوعائية العصبية.

إن قمة البروستات تكون متمادية مع المعصرة الاحليلية المخططة. وعند قاعدة البروستات فإن الألياف الطولانية الخارجية للعضلية المثانية تلتحم وتندمج مع النسيج العضلي الليفي للمحفظة. أما الألياف المتوسطة الدائرية والداخلية الطولانية تمتد إلى أسفل الاحليل البروستاتي كمعصرة قبل بروستاتية.

كما عند القاعدة فإنه لا توجد محفظة حقيقية تفصل البروستات عن المثانة في سرطانات البروستات المستأصلة جراحياً و هذا الترتيب التشريحي الغريب يمكن أن يجعل تحديد هذه الحواف صعباً وقد دفع المشرحين المرضيين ليفترضوا بأن البروستات لا تملك محفظة حقيقية.

بنية الموثة (التركيب): (٩)

تتكون البروستات من ٧٠% عناصر غدية و ٣٠% لحمية ليفية عضلية تتماهى اللحمية مع المحفظة وهي مكونة من الكولاجين وعضلية ملساء وهي تحيط بالغدد البروستاتية وتتقلص خلال القذف لتدفع المفرزات البروستاتية نحو الاحليل.

يسير الاحليل على طول البروستات وهو عادة أقرب إلى السطح الأمامي وهو مبطن بظهارة انتقالية والتي يمكن أن تمتد ضمن الأفتية البروستاتية. يبرز العرف الاحليلي داخلياً من الخط الناصف الخلفي وذلك على طول الاحليل البروستاتي ويختفي عند المعصرة المخططة. على كل جانب من هذا العرف يتشكل ثلم (جيب احليلي) تصب فيه كل الغدد البروستاتية. وفي منتصفه يدور الاحليل حوالي ٣٥ درجة أمامياً لكن هذا التزوي يمكن أن يتبدل بين ٩٠ و ١٠٠ درجة. هذه الزاوية تقسم الاحليل البروستاتي إلى قسمين قريب (قبل بروستاتي) وبعيد (بروستاتي) واللذان يكونان منفصلين عن بعضهما تشريحياً ووظيفياً. في القسم القريب، الألياف العضلية الدائرية الملساء تتسبك لتشكل المعصرة الاحليلية الداخلية اللاإرادية (قبل بروستاتية) الموصوفة سابقاً.

ما وراء الزاوية الاحليلية فإن جميع العناصر الغدية للبروستات تنفتح ضمن الإحليل البروستاتي. يتوسع العرف الإحليلي ويتبارز من الجدار الخلفي ليشكل الشنخوب كما إن العناصر الغدية للبروستات قد انقسمت إلى مناطق منفصلة تتميز بمواضع أفتيتها في الأحليل تتميز باختلاف الآفات المرضية التي تصاب بها وفي بعض الحالات بأصلها الجنيني.

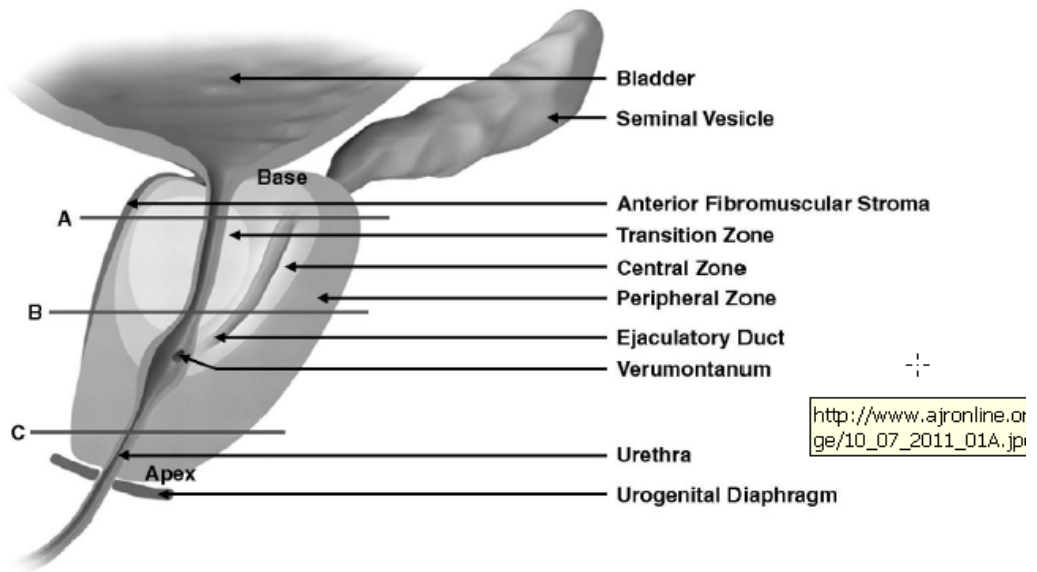
في الحالات الطبيعية فإن المنطقة الانتقالية تشكل ٥-١٠% من النسيج الغدي للبروستات وهي تعطي المنشأ عادة لفرط التصنع البروستاتي السليم كما وأن ٢٠% من حالات الأدينوكارسينوما في البروستات تنشأ من هذه المنطقة.

إن أقية المنطقة المركزية تنشأ محيطياً حول فتحات الأقية الدافقة. هذه المنطقة تشكل ٢٥% من النسيج الغدي للبروستات وتتوضع بشكل مخروطي حول الأقية الدافقة باتجاه قاعدة المثانة. إن حوالي ١-٥% من حالات الأدينوكارسينوما البروستاتية تنشأ في المنطقة المركزية على الرغم من أنها قد ترتشح بالسرطانات الناشئة من المناطق المجاورة.

تشكل المنطقة المحيطة معظم كتلة النسيج البروستاتي الغدي ٧٠% وهي تشغل الوجوه الجانبية والخلفية للبروستات. إن قنوات هذه الغدد تنفتح في الجيب الاحليلي على كامل طول الاحليل البروستاتي وإن ٧٠% من سرطانات البروستات تنشأ في هذه المنطقة وهي المنطقة الأكثر إصابة بالتهاب البروستات المزمن.

إن اللحمية الليفية العضلية الأمامية غير الغدية تشكل حوالي ثلث كتلة البروستات.

سريرياً يمكن القول أن للبروستات فصين جانبيين يفصل بينهما ثلم مركزي وهذان الفصان يمكن جسهما بالمس الشرجي وفص متوسط والذي يمكن أن يتبارز في المثانة في الرجال الأكبر سناً. هذه الفصوص لا تترافق مع التراكيب المحددة نسيجياً في البروستات الطبيعية لكنها عادةً مرتبطة بالتضخم المرضي للمنطقة الانتقالية جانبياً وللغدد ما حول الاحليل مركزياً.



الشكل رقم ٢: صورة ترسيمية لمناطق البروستات المختلفة وعلاقتها مع الاحليل

التروية الدموية والنزح اللمفاوي: (٩)

تنشأ التروية الدموية للبروستات من الشريان المثاني السفلي. و الذي ينقسم إلى فرعين رئيسيين عندما يقترب من البروستات. تخترق الشرايين الاحليلية الوصل البروستاتي المثاني خلفياً ووحشياً، وتسير داخلاً نحو الاحليل. إن هذه الشرايين تقارب عنق المثانة في مواقع الساعات من ١-٥ و ٧-١١، مع الفروع الكبرى المتوضعة خلفياً ثم تدور بعد ذلك ذليلاً موازية للاحليل لترويه الغدد حول الاحليل والمنطقة الانتقالية. لذلك في الضخامة البروستاتية السليمة فإن هذه الشرايين تؤمن التروية الأساسية للأدينوم. وعندما تستأصل هذه الغدد فإن النزف الأكثر أهمية يحدث عند عنق المثانة وخاصة عند الساعتين ٤ و ٨. الشريان المحفظي هو الفرع الرئيسي الثاني للشريان البروستاتي. هذا الشريان يعطي عدة فروع صغيرة والتي تمر أمامياً لتتفرع عند المحفظة البروستاتية. معظم هذه التروية تسير على الوجه الجانبي الخلفي للبروستات مع الأعصاب الكهفية (الحزم الوعائية العصبية) وتنتهي عند الحجاب الحوضي. إن الفروع المحفظية تثقب المحفظة بزوايا قائمة وتتبع الحزم الشبكية للحممة لتروي النسيج الغدية.

إن العود الوريدي للبروستات يتأمن عبر الصغيرة حول البروستاتية.

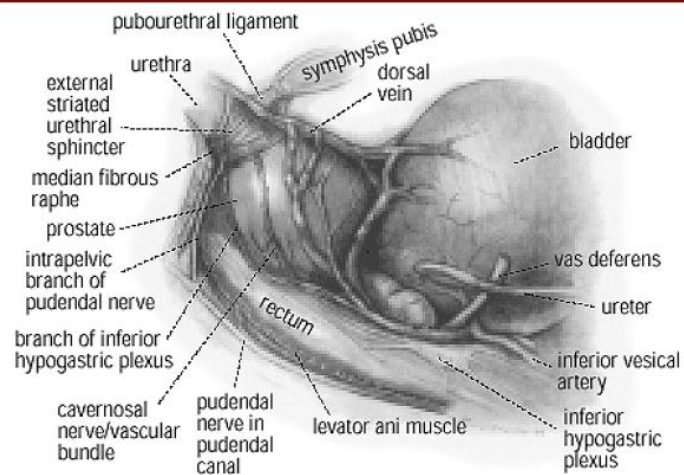
إن الموضع البدئي للنزح اللمفاوي للبروستات هو باتجاه العقد السدادية والعقد الحرقية الباطنة.

جزء صغير من النزح يتجه بدئياً نحو العقد ما قبل العجزية أو بكل أقل شيوعاً نحو العقد الحرقية الظاهرة.

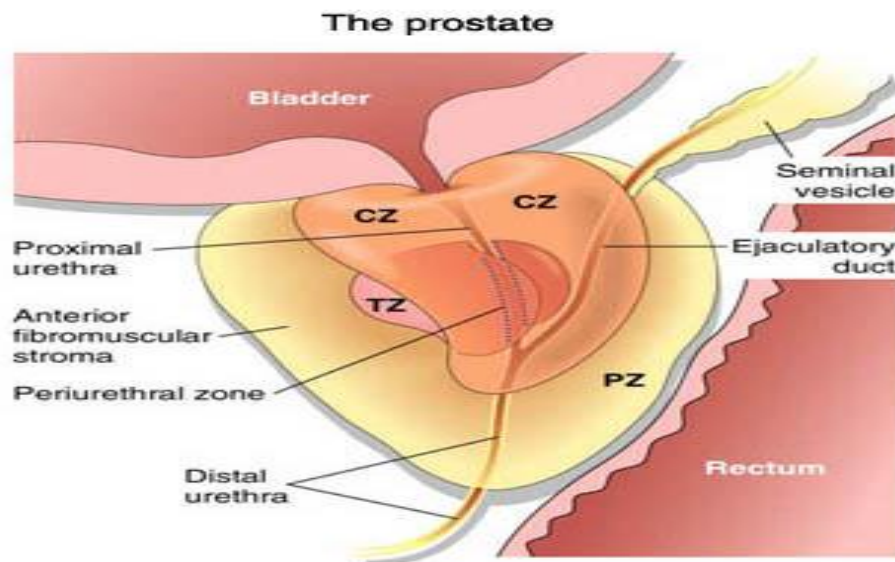
التعصيب: (٩)

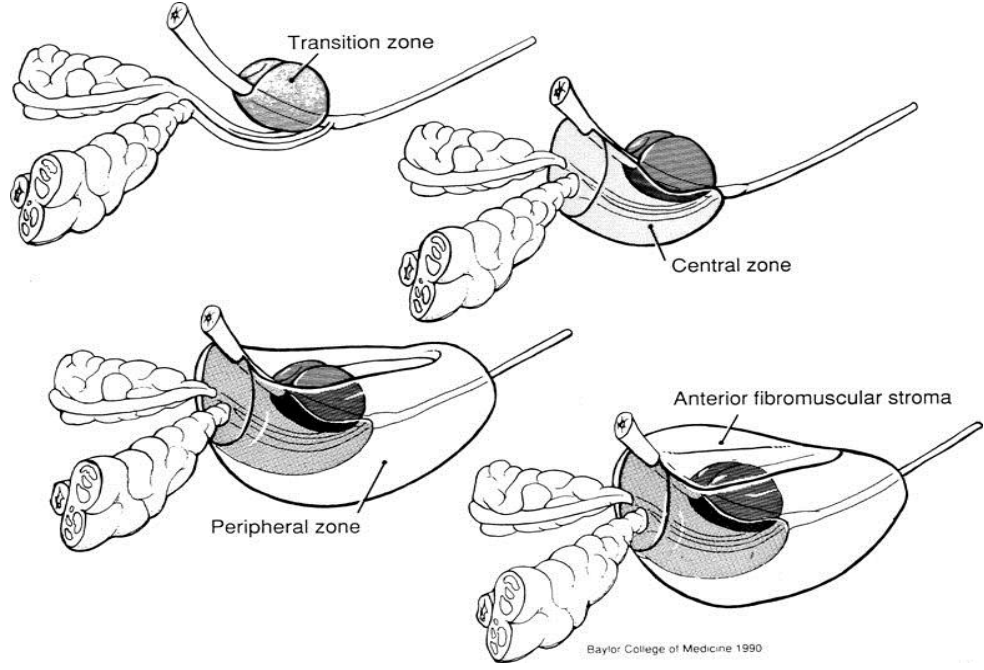
إن كلاً من التعصيب الودي والتعصيب نظير الودي القادم من الصغيرة الحوضية يسير نحو البروستات عبر الأعصاب الكهفية.

إن الأعصاب نظيرة الودية تنتهي عند العنابات وهي تحرض الإفراز بينما تسبب الأعصاب الودية تقلص الألياف العضلية الملساء للمحفظة واللحمية.



الشكل رقم ٣٠: منظر سهمي يظهر التروية الدموية والتعصيب لغدة البروستات





لمحة فيزيولوجية : (١٥)

كما نعلم أن السائل المنوي يتألف من مكونين أساسيين هما النطاف والمصورة المنوية التي تشكل الجزء الأكبر من السائل (أكثر من ٩٩% منه). وهي تشتق من الحويصلين المنويين والبروستات وغدد كوبر وليتر الإحليلية البروستات تشكل حوالي ٣٠% من حجم المصورة المنوية في القذف الواحدة (حوالي ١,٥-٢ مل)

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

سرطان البروستات

الوبائيات: (١٠)

الحدوث والوفيات:

يشكل سرطان البروستات رابع أشيع خباثة عند الذكور في العالم، وحدث هذا السرطان يختلف بشكل واسع باختلاف الدول والأعراق حيث أن نسب المرض تختلف بأكثر من ١٠٠ ضعف بين المجموعات السكانية. نسب الحدوث السنوية الأخفض توجد في آسيا (مثلاً هناك ١,٩ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ من السكان في الصين وتايوان)، ولاكن نسب الحدوث الأعلى توجد في أمريكا الشمالية واسكندنافية خصوصاً في الأميركيان من أصل أفريقي مع نسبة ٢٧٢ حالة لكل ١٠٠,٠٠٠ من السكان.

في الولايات المتحدة فإن سرطان البروستات يشكل الخباثة الحشوية الأكثر شيوعاً مع خطورة إصابة بالمرضى خلال الحياة تقدر بـ ١٧,٦% للبيض، و ٢٠,٦% للسود مع خطورة وفيات ٢,٨% و ٤,٧% على التوالي. إن نسبة الوفيات لسرطان البروستات في الرجال البيض في الولايات المتحدة قد انخفضت إلى مستوى أخفض من ذلك الملاحظ قبل البدء باستخدام اختبار المسح المعتمد على ال-PSA.

يزداد حدوث سرطان البروستات بسرعة كبيرة مع التقدم في العمر حيث لوحظ أن أكثر من ٧٠% من سرطان البروستات يشخص عند الرجال فوق الـ ٦٥ سنة.

إن خطر وجود سرطان بروتات خفي عند رجل بعمر ٥٠ سنة هو ٤٠% بينما خطر وجود سرطان واضح سريريا هو ٩,٥% وخطر الوفاة من سرطان البروستات هو ٢,٩%.

وهناك تشابه بين سرطان البروستات عند الرجال وسرطان الثدي عند النساء حيث تزداد الإصابة في كليهما مع تقدم العمر وكلا المرضين يعتمد على الهرمون.

- تم تحديد العديد من عوامل الخطورة لسرطان البروستات وهي مذكورة في الجدول التالي (جدول ١):

جدول ١- عوامل الخطورة الممكنة للإصابة بسرطان البروستات

العمر	قصة سوابق الإصابة بالأمراض الانتانية الزهرية
العرق	الفعالية الفيزيائية
الوراثة	الفعالية الجنسية
الحمية الغنية بالدهون الحيوانية قليلة الالياف	التدخين
البيئة الصناعية (الكاديوم)	قطع الاسهر

١- العمر: احتمال حدوث سرطان بروتات عند الرجال تحت سن ٤٠ هو ١/١٠٠٠٠ وعند الرجال بعمر ٤٠-٥٩ هو ١/١٠٣ وعند الرجال بعمر ٦٠-٧٩ هو ٨/١.

٢- العرق والقصة العائلية والوراثة (جدول رقم ٢): يحمل العرق الاسود خطراً أعلى للإصابة بسرطان البروستات من البيض كما أن نسبة الوفيات من هذا السرطان أعلى عند السود منه عند البيض.

تزيد القصة العائلية الايجابية لسرطان البروستات، من الخطر النسبي للإصابة بالسرطان. كما يؤثر عمر المريض من هذه العائلة عند بداية إصابته بالسرطان على الخطر النسبي ، فإذا كانت بداية الإصابة بعمر ٧٠ سنة فإن خطورة إصابة الأقارب تزداد إلى ٤ أضعاف وإذا كانت بداية الإصابة بعمر ٦٠ سنة فإن الخطورة النسبية تزداد إلى ٥ أضعاف، وتزداد إلى ٧ أضعاف إذا كانت بداية الإصابة بعمر ٥٠ سنة.

ترتفع خطورة إصابة الأقارب من الدرجة الأولى عند إصابة أحد منهم بسرطان البروستات للضعف بينما عند إصابة اثنين أو ثلاثة فترتفع الخطورة إلى ٥ أو ١١ أضعاف، (تم تعيين المورثة HPC١ التي تتوضع على الصبغي الأول وهي موجودة لدى بعض العائلات التي لوحظ فيها حدوث باكر لسرطان البروستات).

جدول رقم 2-: القصة العائلية وخطورة لسرطان البروستات:

القصة العائلية.	الخطورة النسبية	الخطورة المطلقة (%)
لا إصابات عائلية	١	٨
إصابة عند الأب أو الأخ	٢	١٥
إصابة الأب أو الأخ بأعمار أقل من ٦٠ سنة	٣	٢٠
سرطان بروسات وراثي	٥	٤٥-٣٥

٣- التدخين: يشكل التدخين أحد عوامل الخطورة لسرطان البروستات حيث أنه أحد مصادر التعرض للكادميوم، كما أن التدخين يزيد مستويات الأندروجينات ويعتقد أنه كلما زادت مدة التدخين وعدد السجائر زادت الخطورة.

٤- المهنة والتعرض للمواد المسرطنة: التعرض للكادميوم الموجود في دخان السجائر والبطاريات القلوية وصناعات اللحام المعدنية يزيد من الخطورة النسبية لحدوث سرطان البروستات. من العوامل النوعية المسرطنة الأخرى: البنزيدين - النافيتيل أمين بيتا. إن المدة ما بين التعرض وحدث السرطان قد تكون طويلة.

٥- الأمراض الزهرية والانتانية: إن الرض المزمن الذي تسببه الحالات الالتهابية والانتانية على مستوى الخلية البروستاتية يعمل على مضاعفة خطورة التحول الخلوي وحدث عسرة التصنع. كما بينت الدراسات أن التنشؤ داخل الظهارة البروستاتية (PIN) يحدث على أرضية التهابية انتانية مزمنة في كثير من الأحيان. هناك عدة دراسات تقترح إن العمليات الإلتهابية المزمنة التي تصيب البروستات قد يكون لها دور في الآلية الإمراضية لتطور سرطان البروستات.

٦- سوابق قطع أسهرين: هناك بعض الدراسات تفترض أن وجود سوابق قطع أسهرين عند شخص يزيد من خطورة سرطان البروستات، ولكن هذه المعلومات لا تزال موضع خلاف وجدل.

الإمراضية: (٩)

إن أكثر من ٩٥% من سرطانات البروستات هي عبارة عن أدينوكارسينوما. وإن ٩٠% من الـ ٥% المتبقية هي عبارة عن كارسينوما خلايا انتقالية، أما بقية السرطانات فهي عبارة عن كارسينومات عصبية صماوية وساركومات وإن هذا البحث سيتناول فقط الكارسينوما الغدية. إن المظاهر الخلوية لسرطان البروستات تتضمن نوى متضخمة مفرطة الكروماتين مع نويات واضحة وسيتوبلاسما غزيرة لذلك فإن نسبة النواة إلى السيتوبلاسما غالباً ما تكون غير مساعدة على وضع تشخيص سرطان البروستات، على عكس فائدتها في تشخيص العديد من التنشؤات الأخرى. السيتوبلاسما غالباً ما تكون مزرققة بشكل خفيف أو ولوعة بالأساس، الأمر الذي قد يساعد في وضع التشخيص.

إن تشخيص سرطان البروستات في الحقيقة هو أمر يتعلق بالبناء الهندسي. إن طبقة الخلايا القاعدية تكون غائبة في سرطان البروستات على الرغم من وجودها في الغدد الطبيعية، وفي الغدد مفرطة التصنع BPH ، وفي الآفات ما قبل السرطانية . إذا كان تشخيص سرطان البروستات هو موضع تساؤل فإن التلون المناعي النسيجي بالكيراتين عالي الوزن الجزيئي يكون مفيداً باعتبار أنه يلون الخلايا القاعدية بشكل خاص، لذلك فإن عدم الاصطباغ أو التلون يتماشى مع سرطان بروتستات.

إن التكاثر القنوي الصغير اللانمذجي (ASAP) تعتبر آفة قبيل سرطانية. إن الرجال الذين لديهم هذه الآفة هم ذو خطورة أعلى للإصابة بسرطان بروتستات وينصح بشكل أكيد بإعادة الخزعات. إن التنشؤ داخل الظهارة عالية الدرجة HGPIN يتصف بتكاثر خلوي ضمن الغدد والأقنية الموجودة مع تضخم النويات. على أي حال وعلى عكس السرطان فإنه في الـ HGPIN يحتفظ بوجود خلايا قاعدية يمكن تلوينها بالكيماويات المناعية النسيجية.

تقريباً فإن حوالي ٦٠-٧٠% من سرطانات البروستات تنشأ في المنطقة المحيطة، بينما ١٠-٢٠% تنشأ من المنطقة الانتقالية ، وفقط ٥-١٠% تنشأ في المنطقة المركزية. على الرغم من الاعتقاد بأن سرطان البروستات هو في معظم الحالات

متعدد البؤر، فإن استعمال المسح الواسع والخزعات الواسعة قد أدى إلى زيادة كشف السرطانات وحيدة البؤرة والصغيرة.

إن التشريح المرضي للـ ٥% المتبقية من سرطانات البروستات متغاير، ينشأ من خلايا لحمية أو ظهارية أو من خلايا شاذة. إن الأشكال غير الأدينوكارسينوما يمكن أن تصنف في مجموعتين وذلك بالاعتماد على الأصل الخلوي ظهاري أو لا ظهاري. إن الأشكال الظهارية تتألف من خلايا مخاطينية، فص الخاتم، كيسات غذائية خلايا شائكة غدية، خلايا شائكة، خلايا انتقالية، خلايا عصبية صماوية. أما الأشكال غير الظهارية فتتضمن ساركوما عضلات مخططة، ساركوما عضلات ملساء، ساركوما عظمية، ساركوما وعائية، ساركوما ظهارية CARCINOSARCOMA، لمفوما خبيثة، وتنشؤات انتقالية (١٢)

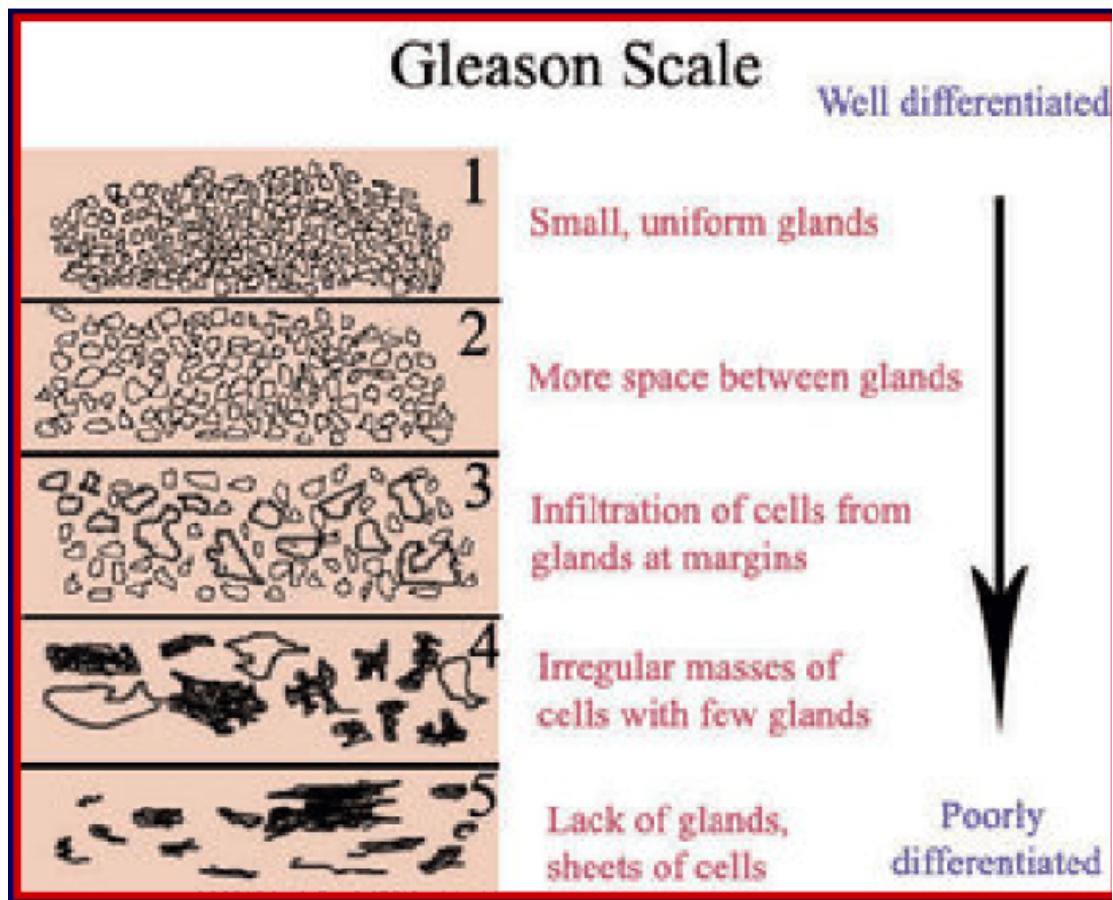
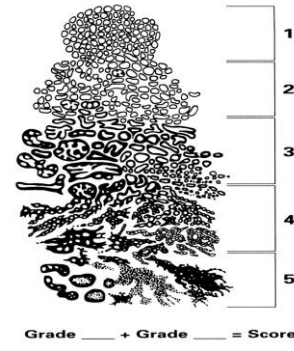
الدرجة والمرحلة (GRADING AND STAGING)

١-الدرجة النسيجية : (١٤)

يعتبر نظام غليسون (Gleason) لتحديد درجة الورم هو النظام الأكثر استخداماً لتحديد درجة الورم حيث يعين المشرح المرضي الدرجة الأكثر مشاهدة كرقم أول والدرجة المشاهدة الأقل من السابقة كرقم ثان. مثال: إذا كانت الدرجة الرابعة هي الأكثر مشاهدة في الخزعة تلوها الدرجة الثانية فإن الورم ذو معدل درجات غليسون (٢+٤) وإذا كان العكس فالورم (٤+٢) تتراوح الدرجات من (١-٥). إذا كانت العينة كاملة تحوي على نمط واحد فقط فإن كل من الدرجتين الأولى والثانية تكونان متساويتين. بما أن معدل درجات غليسون من (١-٥) فإن مجموع نقاط غليسون تتراوح بين (٢-١٠). الأورام جيدة التمايز يكون مجموع نقاط غليسون (٢-٤) والأورام متوسطة التمايز (٥-٦) والأورام سيئة التمايز (٨-١٠). بالنسبة لمجموع نقاط غليسون إذا كانت ٧، تصنف أورامها أحياناً مع الأورام متوسطة التمايز وأحياناً أخرى مع الأورام سيئة التمايز. الدرجة الأولى في حساب غليسون هي الأكثر أهمية في معرفة انذار المريض. فالمرضى الذين لديهم مجموع نقاط غليسون (٧) والدرجة الأولى هي (٤) أي (٣+٤) يكون لديهم انذاراً أسوأ من أولئك الذين لديهم الدرجة الأولى (٣) أي (٣+٤)

درجات الغليسون ١ و ٢ تمتاز بوجود الغدد الصغيرة المتحدة الشكل مع لحمة قليلة بينها أما. الدرجة ٣ من الغليسون فتتميز بوجود الغدد متغيرة الحجم التي تتوضع ضمن لحمة طبيعية. هناك شكل خاص في درجة الغليسون ٣ وهو النموذج الغرالي وهنا تثقب الكتل الخلوية الصغيرة بلمعات غدد عديدة مع عدم وجود لحمة فيما بينها وهذا ينجم عنه مظهر مقطع الكعك للاعشاش الخلوية كما تكون حافة الغدد الغرالية ملساء. أما الدرجة ٤ من الغليسون هي التشكل غير الكامل للغدد. الدرجة ٥ من الغليسون يوجد فيها عادة خلايا مرتشحة وحيدة بدون تشكل غدي أو مظهر لمعي.

The Gleason Scale



الشكل رقم ٤: منظر ترسمي لنظام تحديد درجة الغليسون في سرطان البروستات. إن الدرجة تعتمد على بنية الغدد البروستاتية وعلاقتها باللحمة العضلية الملساء. درجات الغليسون من ١ إلى ٥ (١٠).

٢- نظام TNM لتحديد المرحلة : (٦)

إن نظام (TNM) لتحديد مرحلة سرطان البروستات يعتمد على نتائج المس الشرجي (DRE) والايكو عبر المستقيم (TRUS) بدون نتائج الخزعة
نظام تحديد المرحلة الـ TNM لسرطان البروستات:

T- الورم البدئي:

Tx لا يمكن تقييم الورم

TO - لا يمكن تقييم الورم

Tis- سرطانة موضعية

T1a الورم $\geq 5\%$ من النسيج المستأصل لإصابة سليمة. المس الشرجي طبيعي.

T1b الورم $< 5\%$ من النسيج المستأصل لإصابة سليمة. المس الشرجي طبيعي.

T1c الورم مكتشف بارتفاع الـ PSA. (DRE) و (TRUS) طبيعيان.

T2a الورم مجسوس بالمس الشرجي أو مشاهد بالـ (TRUS) في $> 50\%$ من جهة واحدة، محصور بالبروستات.

Tb الورم مجسوس بالمس الشرجي أو مشاهد بالـ (TRUS) في $< 50\%$ من جهة واحدة محصور بالبروستات.

T2C الورم مجسوس بالمس الشرجي أو مشاهد بالـ (TRUS) بالجهتين، محصور بالبروستات.

T3a الورم ممتد خارج المحفظة بجهة واحدة أو بالجهتين.

T3b إصابة الحويصل المنوي.

T4 امتداد الورم مباشرة ضمن عنق المثانة أو المعصرة أو المستقيم أو العضلات الرافعة للشرح أو ضمن الجدران الجانبية للحوض.

N - العقد الناحية اللمفية (السادة - الحرقفية الباطنة والظاهرة - أمام العجز):

NX لا يمكن تقييم العقد.

N0 لا يوجد انتقالات عقدية لمفاوية ناحية.

N1 انتقالات إلى عقد ناحية واحدة أو أكثر.

M - الانتقالات البعيدة:

MX لا يمكن تقييم الانتقالات البعيدة.

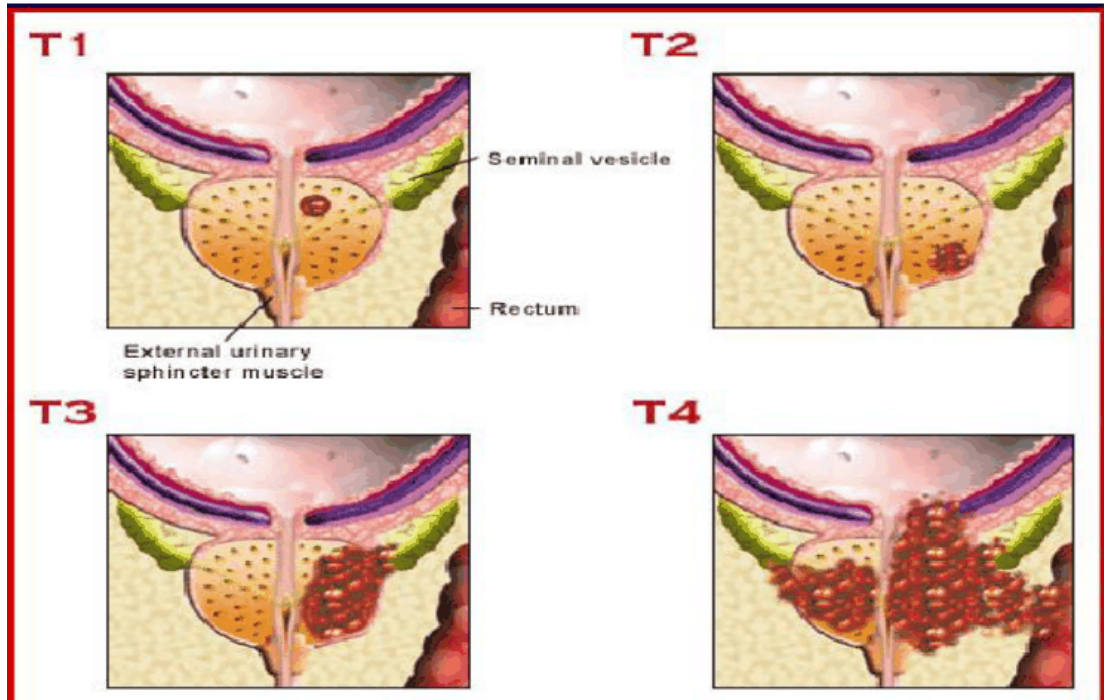
M0 لا يوجد انتقالات بعيدة.

M1a انتقالات إلى عقد لمفاوية غير ناحية.

M1b انتقالات إلى العظام.

M1c انتقالات بعيدة إلى مواضع أخرى.

الشكل رقم ٥-٥:- المراحل السريرية



٣- تحديد المرحلة السريري والتشريح المرضي : (٦)

إن المرحلة السريرية هي تقييم لامتداد المرض باستخدام مجموعة من المشعرات قبل العلاج مثل المس الشرجي ، PSA ، موجودات خزعة البروستات، والتصوير الشعاعي . أما المرحلة التشريحية المرضية على الجانب الآخر فهي تحدد بعد استئصال البروستات الجذري، وتشمل تحليل نسيجي دقيق للبروستات، الحويصلات المنوية، والعقد اللمفية الحوضية إذا أجري تجريف للعقد اللمفية. لذلك فإن المرحلة التشريحية المرضية تمثل تقييما أكثر دقة لامتداد الورم الحقيقي وهي أكثر فائدة في التنبؤ بالإنذار. إن حجم الورم ودرجته، الامتداد خارج المحفظة والحواف الجراحية جميعها تحدد بدقة بالمرحلة التشريحية المرضية. إن المعايير التشريحية المرضية الأكثر أهمية والتي تحدد الإنذار بعد استئصال البروستات الجذري هي درجة الورم ، حالة الحواف الجراحية، وجود غزو خارج المحفظة ، وجود غزو للحويصلات المنوية، وإصابة العقد اللمفية الحوضية.

كشف وتشخيص سرطان البروستات

١- المستضد النوعي البروستاتي (Prostatic Specific Antigen (PSA): (١٠)

هو غليكو بروتين يتشكل من ٢٤٠ حمض أميني، ذو وزن جزيئي ٣٤ كيلو دالتون، وتتوضع مورثته على الصبغي ١٩. يتشكل الـ PSA في البروستات ويفرز بتركيز عالية في السائل المنوي وهو يقوم بتميع خثرة السائل المنوي التي تتشكل بعد القذف. إن الـ PSA نوعي للبروستات وغير نوعي لسرطان البروستات مع أن تركيزه المصلي مرتبط بشكل جيد بمرحلة الورم وحجمه، وعلى الرغم من أن الجدل مستمر حول دور الـ PSA في مسح الرجال غير العرضيين فإن استخدامه كواسم ورمي في سرطان البروستات مثبت هو أمر متفق عليه.

كما أن قيمة الـ PSA الحدية والتي يمكن أن نعتبرها قيمة طبيعية مازالت غير معينة لكن القيم الأقل من ٢-٣ نانو غرام/مل عادة ما تستخدم عند الرجال الصغار. نصف عمر الـ PSA هو ٢-٣ أيام وتتأثر مستويات الـ PSA بمستويات الأندروجين وحجم البروستات والعرق والعمر كما أن مستويات الـ PSA أعلى بقليل عند الأمريكيين من أصل أفريقي مقارنة مع الفوقازيين. حالياً فإن معظم سرطانات البروستات عالمياً تكشف كأورام غير مجسوسة سريرياً (مرحلة T1c) مع قيم الـ PSA بين ٢,٥-١٠ نانو غرام /مل. يمكن تفسير قيم الـ PSA اعتماداً على عدة طرق: كثافة الـ PSA، سرعة الـ PSA، قيم الـ PSA حسب العمر، الـ PSA الحر، على الرغم من أن بعض هذه الطرق قد تحسن كشف السرطان، إلا أنها تميل لزيادة إجراء خزعة البروستات غير الضرورية. (١٤)

لقد أحدث الـ PSA تغييراً جذرياً في قدراتنا على كشف سرطان البروستات وتتضمن الاستراتيجيات الحالية لكشف سرطان البروستات الاستخدام المتشارك لكل من (DRE و PSA و TRUS مع الخزعة الموجهة). لسوء الحظ فإن الـ PSA ليس نوعياً لسرطان البروستات، فيمكن أن تؤدي عوامل أخرى لرفعه مثل الضخامة البروستاتية السليمة، استخدام الأدوات عبر الاحليل والانتان.

لقد اكتشفت طرق عديدة لتطوير اختبار الـ PSA من أجل كشف السرطان والإنقاص من الإيجابيات الكاذبة مما يؤدي إلى الإنقاص من الخزعات غير الضرورية وتتضمن محاولات تطوير اختبار الـ PSA ما يلي:

- سرعة الـ PSA: إن المصابين بسرطان البروستات يرتفع مستوى الـ PSA المصلي لديهم في السنوات السابقة للتشخيص بشكل أسرع من الأشخاص غير مصابين بالسرطان. فالمرضى الذين يرتفع الـ PSA لديهم بمعدل ٠,٧٥ نانوغرام/مل/سنة لديهم خطورة زائدة لوجود سرطان بروستات خفي، بعد نفي وجود الإنتان. (١٧)

- كثافة الـ PSA: تقاس كثافة الـ PSA بنسبة (PSA / حجم الغدة). يؤيد بعض المؤلفين إجراء الخزعة البروستاتية فقط إذا تجاوزت كثافة PSA (٠,١٥).

- القيم المرجعية للـ PSA حسب العمر:

القيم المرجعية للـ PSA حسب العمر:

العمر بالسنوات	القيم الطبيعية للـ PSA (نانو غرام/مل)
٤٩-٤٠	٢,٥-٠
٥٩-٥٠	٣,٥-٠
٦٩-٦٠	٤,٥-٠
٧٩-٧٠	٦,٥-٠

الأشكال الجزيئية للـ PSA: (١٦)

- كما ذكرنا الـ PSA يوجد في شكلين : أ - حر ب - مرتبط
- إن مرضى سرطان البروستات يكون لديهم قيم PSA المرتبط بأنتي كيموترسين (ACT) أعلى من هؤلاء الين ليس لديهم سرطان ويعتقد ان ذلك قد يكون بسبب أن الخلايا السرطانية تنتج ACT بكميات أكبر مقارنة مع الذي تنتجه الخلايا الظهارية الطبيعية للبروستات اقترح أنه إذا كانت النسبة PSA الحر / PSA الكلية أصغر أو تساوي ١٨ % فإن ذلك قد يوجه لسرطان بروستات

أهم العوامل التي تؤثر على قيم PSA الدم :

١ - ضخامة البروستات الحميدة

٢ - استخدام الأدوات عبر الإحليل

٣ - التهاب البروستات

ملاحظة : الرض الي يحدث بعد أخذ خزعة بروتستات مثلاً يؤدي إلى رفع قيم PSA ويحتاج لعودته إلى القيم الاساسية حوالي ٤ اسابيع ، الدفق يؤدي إلى انخفاض قيمة PSA الدم عندما تقاس بعد يوم من الدفق .

من الواسمات الأخرى PCA-3: (١٧)

هو الفحص المخبري الحديث المجري في البول و واسم ورمي الذي يفرز بتراكيز عالية في حال اصابة الشخص بسرطان البروستات.

هذا الواسم، مستضد غيربروتيني و يعتبر نوعي لسرطان البروستات (ليس له علاقة بحجم البروستات او التهاب بروتستات او غيره). لقد ذكر في عدة دراسات امكانية استخدام PCA-3 لتحديد الانذار في سرطان البروستات. كما يمكن استخدامه في حال كانت نتائج الخزعات البروستاتية سلبية رغم وجود الشك السريري لسرطان البروستات.

٢-المس الشرجي: (٥)

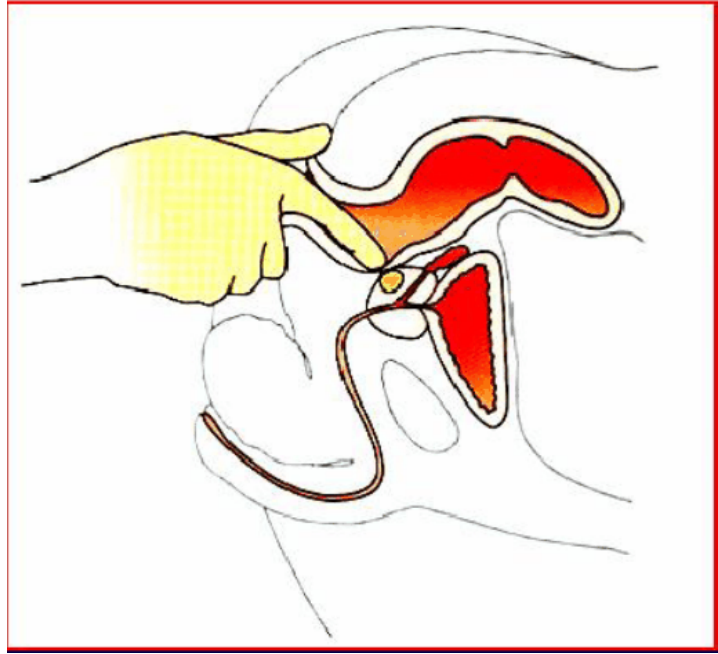
قبل عصر ال PSA كان الأطباء يعتمدون على المس الشرجي لوحده من أجل التحري الباكر عن سرطان البروستات. إن المس الشرجي قد لا يكشف نسبة هامة من السرطانات وبالمقابل فهو يكشف معظم السرطانات في مرحلة تشريحية مرضية أكثر تقدماً حيث يكون العلاج ذو فائدة أقل. إن نتائج تجربة عشوائية للمسح من أجل سرطان البروستات قد أوضحت أن المس الشرجي لوحده يمكنه أن يكشف ٥٦% من السرطانات. إن ال PSA يحسن من القيمة التنبؤية الإيجابية للمس الشرجي لتحري سرطان البروستات، وبعض الدراسات تعتبر أن فائدة المس الشرجي لتحري سرطان البروستات مع قيمة PSA أقل من ٣ محدودة. إن المشاركة بين المس الشرجي وقيمة ال PSA المصلي هو الاختبار الأول الأكثر فائدة لتقييم خطورة وجود سرطان بروتستات عند الشخص.

إن المس الشرجي يحدد إذا كانت الآفة مجسوسة ويحدد امتدادها (المرحلة السريرية) وبسبب كونه اختبار ضعيف الحساسية ويعتمد على الفاحص فإن المس الشرجي يمكن أن يزيد أو ينقص من تقدير امتداد الورم.

التشخيص التفريقي لوجود قساوة في البروستات:

- التهاب البروستات المزمن، التهاب البروستات الحبيبي، حصيات البروستات.

تدرن البروستات،سوابق خزعة بروسات بالإبرة،سوابق TURP.



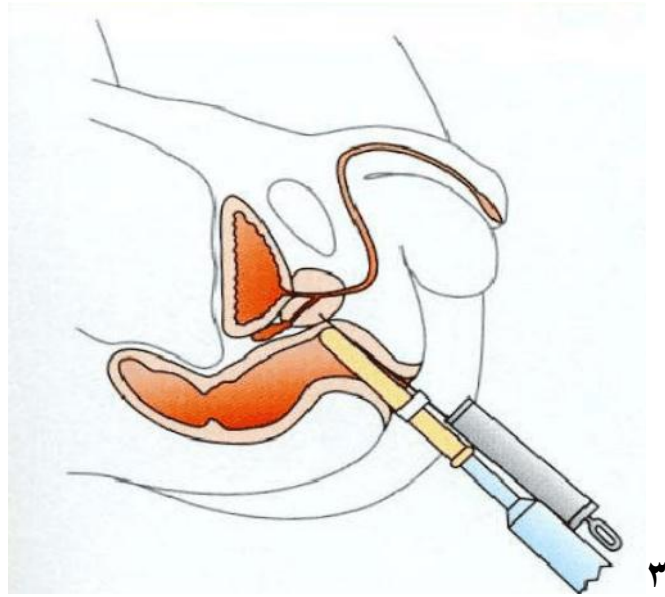
الشكل رقم ٦-: المس الشرجي

٣- خزعة البروستات: (٣)

يجب إجراء خزعة البروستات عند المرضى الذين لديهم ارتفاع في قيم الـ PSA أو لديهم مس شرجي مشبوه أو كلاهما. أفضل ماتجرى خزعة البروستات تحت توجيه الإيكو عبر الشرج باستعمال جهاز لأخذ الخزعات يقترن بالبروب. تؤخذ الخزعات من المنطقة المحيطة من البروستات وليس فقط من المنطقة المشبوهة بالمس الشرجي أو بالإيكو عبر الشرج. تقليدياً فإن الخزعة السداسية تؤخذ من الخط جانب السهمي المار بين الحافة الوحشية ومنتصف البروستات عند القمة، منتصف الغدة، والقاعدة بالجهتين. على أي حال فإن كثير من الدراسات أظهرت أن زيادة عدد الخزعات (أكثر من ١٠) وإنجاز خزعات أكثر وحشية من المنطقة المحيطة سوف يزيد نسبة التحري ب ١٤-٢٠% أكثر من الخزعة السداسية التقليدية. إن نسبة قليلة من سرطانات البروستات يمكن أن تنشأ من المنطقة الانتقالية، لذلك فإن الخزعات المأخوذة من المنطقة الانتقالية بشكل خاص تضيف قليلاً لنسبة التحري الكلية عند إجراء خزعات واسعة. هناك اهتمام مستمر في استعمال نظام الخزعات الواسع (خزعات الإشباع) أو استعمال المقاربة عبر العجان وذلك لتحسين نسبة

تحري السرطان، وذلك عادة عند المرضى مع خزعات سلبية ولكن لديهم خطورة متزايدة لسرطان بروتستات بالاعتماد على استمرار ارتفاع الPSA. (٢)

تجرى خزعة البروستات عادة تحت التخدير الموضعي مع صادات وقائية قبل الإجراء. إن استعمال التخدير الموضعي على طول جدار المستقيم الأمامي مع حقن ضمن أو بجوار البروستات أو المشاركة بين الأثنين ينقص الألم أثناء الخزعة. تدمي السائل المنوي أو البيلة الدموية تحدث بشكل شائع عند ٤٠-٥٠% من المرضى. قد يحدث كذلك نزف مستقيمي خفيف. الترفع الحروري قد يحدث بشكل نادر ٢،٩-٤،٢% من المرضى.



الشكل رقم ٧-: الخزعة البروستاتية

٣-الموجودات السريرية: (٩)

١- الأعراض: لا توجد أعراض عند غالبية المرضى في المراحل المبكرة من سرطان البروستات. غالباً ما يدل وجود الأعراض على إصابة متقدمة. فقد تنجم الأعراض التخريشية أو الإنسدادية عن النمو الموضعي للورم ضمن الاحليل وعنق المثانة أو عند امتداده المباشر ضمن المثالث المثاني. يمكن أن تؤدي إصابة العظام بالانتقالات لآلام عظمية. وقد تترافق إصابة العمود الفقري بالانتقالات بأعراض انضغاط الحبل الشوكي المتضمنة الشلل والضعف في الأطراف السفلية والسلس البولي أو البرازي. يمكن أن يؤدي الانتشار الموضعي للورم مع إصابة العقد الناحية إلى وذمة لمفاوية في الطرفين السفليين.

٢- العلامات: من الضروري إجراء الفحص السريري المتضمن المس الشرجي (DRE)، فإذا اكتشفت قساوة في أحد الفصوص فقد يكون هناك شبهة بالسرطان، عندها يلجأ إلى تقييمات أخرى (TRUS و PSA والخزعة).

٥-الموجودات المخبرية: (٩)

القصور الكلوي: ينجم القصور الكلوي عن الانسداد الحالبى ثنائى الجانب الناجم أما عن الانسداد المباشر للورم ضمن المثلث المثاني أو عن إصابة العقد خلف البريتوان.

فقر دم: يمكن أن نشاهد فقر دم ناجم عن الإصابة بالانتقالات.

الفوسفاتاز القلوية و الحامضية: قد ترتفع الفوسفاتاز القلوية في حال وجود الانتقالات العظمية ويمكن أن ترتفع الفوسفاتاز الحامضية المصلية في حال انتشار الإصابة خارج حدود البروستات.

٦-الاستقصاءات الشعاعية: (٣،٦)

١-الايكو عبر الشرج

إن الإيكو عبر الشرج يؤمن رؤية جيدة للبروستات والحوصلات المنوية ويعطي معلومات مفيدة عن بعض العمليات الامراضية البروستات .

كما يمكن من خلال الـ TRUS أخذ خزعة موجهة للبروستات حيث في مقارنة لمدى حساسية كشف السرطان بالخزعة تم اكتشاف سرطان في ٩ % من المرضى الذين أخذت عندهم الخزعة بالإيكو في الوقت الذي كانت عندهم الخزعات الموجهة بالاصبع سلبية .

إن المنظر النموذجي لسرطان البروستات بالإيكو عبر الشرج هو منطقة ناقصة الصدى في المنطقة المحيطة .

وكان الباحث ELLIS وزملائه قد لاحظوا أن هناك ٣٧,٦ % من الحالات التي تم تشخيص السرطان فيها كانت البؤر متساوية الصدى .

وبالتالي فإن أهمية الـ TRUS بالنسبة لتشخيص سرطان البروستات هي :

١- لتحديد البؤرة المشبوهة بالسرطان .

٢- لزيادة الدقة في أخذ الخزعة .

مؤشرات أخرى تدل على وجود سرطان بالإيكو عبر الشرح :

a. تبارز وعدم انتظام في المحفظة البروستاتية .

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

ملاحظة : إن وجود آفة منخفضة الصدى في المنطقة المحيطة تملك حساسية وجود سرطان بنسبة ٨٥,٥ % ونوعية بنسبة ٢٨,٤ % ومجمل الدقة هي ٤٣ %

٢-التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي: (٩)

يتم إجراء التصوير المقطعي للحوض في مرضى سرطان البروستات لنفي وجود نقائل عقدية وذلك عند المرضى ذوي الخطورة العالية والذين يعتقد أنهم مرشحون للمعالجة الموضعية الحاسمة سواءاً أكانت الجراحة أو التشعيع. ويستخدم كلاً من الطبقي المحوري والمرنان لهذا الغرض. المرضى الذين ظهر لديهم إصابة عقد لمفاوية على التصوير يمكن أن يجري لهم خزعة بالإبرة تحت توجيه CT، وفي حال إثبات وجود نقائل للعقد اللمفية فإن أنظمة علاجية أخرى تصبح مستطبة. وعلى أي حال فإن احتمال وجود نقائل للعقد اللمفية عند المرضى المجرى لهم استئصال بروسات جذري هو احتمال قليل (أقل من ١٠ %) بالإضافة لذلك فإن التصوير مكلف وحساسيته محدودة (٣٠-٤٠ %) هناك عدة معايير يمكن استخدامها لتحديد المرضى الذين يحتاجون لإجراء تصوير طبقي محوري وهي تتضمن مسح عظام سلبي، وجود سرطان T3 أو PSA < ٢٠ نانوغرام/مل، ودرجة غليسون البدئية ٤ أو ٥. إن الإعطاء الوريدي للجزئيات الصغيرة فائقة المغنطة والتي تصل للعقد عند إجراء التصوير بالـ MRI يبدو أنها تحسن من رؤية النقائل العقدية الصغيرة.

صورة مرنان للحوض بالزمن الثاني - مقطع سهمي - تظهر خبثة بروساتية كبيرة الحجم تغزو قاعدة المثانة.

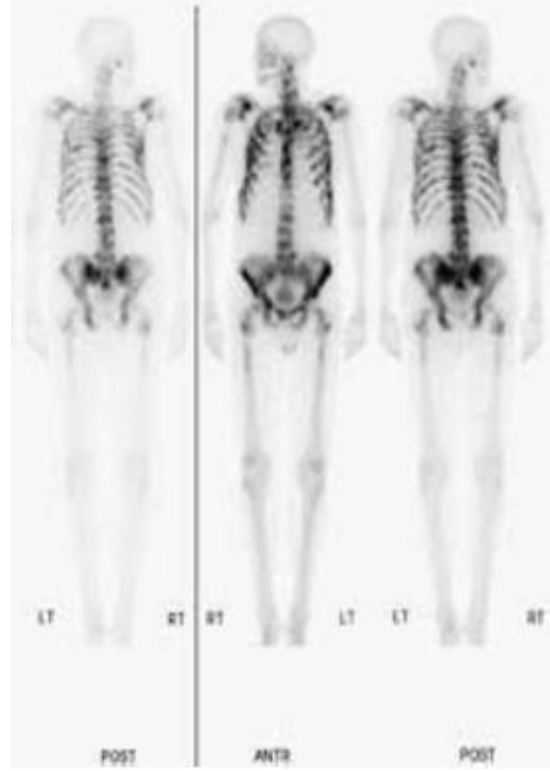


الشكل رقم ٨: صورة مرنان للحوض بالزمن الثاني - مقطع سهمي - تظهر خبائثة بروتاتية كبيرة الحجم تغزو قاعدة المثانة.

٣-ومضان العظام:

عند حدوث نقائل لسرطان البروستات فإن المكان الأكثر شيوعاً لتوضع النقائل هو العظام. النقائل للأنسجة الرخوة مثل (الرئة ، الكبد) نادرة عند التشخيص الأولي للمرض. وعلى الرغم من أن المسح العظمي اعتبر من وسائل التقييم الأولية للرجال المصابين بسرطان البروستات المشخص حديثاً، فإنه يوجد أدلة جيدة وكافية على أنه يمكن أن نهمل إجراء المسح العظمي عند المرضى المصابين بسرطان بروتات مشخص حديثاً وغير معالج وغير عرضي مع ورم T2 أو T1 جيد أو متوسط التمايز، وتركيز PSA المصل أقل من ٢٠ نانو غرام / مل.

صورة ومضان عظام تظهر نقائل عظمية معممة عند مرضى سرطان بروتات



الشكل رقم ٩-٩: صورة ومضان عظام تظهر نقائل عظمية معممة عند مريض سرطان بروتستات

٤-التصوير بالمرنان عبر المستقيم: (٩)

إن استعمال الوشيعية داخل المستقيم يحسن من كشف سرطان البروستات وتحديد مرحلته مقارنة باستعمال الوشيعية القياسية. وإن المرنان داخل المستقيم يبدو أنه يتعلق بالفاحص ويحتاج إلى تدريب وخبرة .

تتراوح دقة تحديد المرحلة بالمرنان بواسطة الوشيعية الموضوعة داخل المستقيم ما بين ٩٢-٥١%. الكلفة المادية لهذه التقنية لاتزال عالية كما وأن استعمال هذه الطريقة يبدو أنه لا يغير من القرارات العلاجية مقارنة مع المعلومات التي يمكن الحصول عليها بواسطة التقييم السريري التشريحي المرضي.

إن استعمال هذه الطريقة مازال محدوداً وأفضل ماتستخدم عند المرضى عاليي الخطورة حيث تكون أكثر فائدة ودقة.

استراتيجية المسح المبكر: (٤)

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

١ - الإقلال من الوفيات .

تحسين نوعية الحياة للسنوات المتبقية من عمر الشخص المصاب

وذلك باستخدام (ال PSA) حيث يجرى لكل الأشخاص بعمر ٥٠ (وبعمر ابكر في حال وجود عوامل خطورة وخاصة العائلية منها).

علاج سرطان البروستات (٦)

تشمل علاجات سرطان البروستات:

١ - المراقبة الحذرة والانتظار

٢ - المعالجة الجراحية: وهي استئصال البروستات جذري، وله عدة تقنيات:

- استئصال بروتات جذري خلف العانة

- استئصال بروتات جذري بالطريق العجاني

- استئصال بروتات جذري تنظيري

- استئصال بروتات جذري تنظيري بمساعدة الروبوت

٣ - المعالجة الشعاعية: ولها شكلان

- المعالجة الشعاعية الخارجية

- المعالجة الشعاعية الخلاقية

٤- المعالجة القرية

٥- المعالجة الهرمونية: وهي تشمل الضهي الجراحي والمعالجة الدوائية.

انتقاء العلاج المناسب: (٦)

يتم تقسيم المرضى إلى ٣ مجموعات حسب المرحلة السريرية، PSA والمقياس الغليسون. يستخدم الجدول التالي لهذا المقصود.

(جدول لتحديد الخطورة لانتقاء العلاج المناسب)

	PSA		Gleason score		Clinical stage
Low risk	< ١٠	and	< ٧	and	T1c-T2a
Intermediate risk	١٠-٢٠	Or	٧	Or	T2b-
High risk	> ٢٠	or	> ٧	or	T2c

Locally advanced: أي PSA، أي درجة غليسون، مع T3-4 أو عقد ايجابية

ثم يتم اختيار العلاج المناسب حسب الخطورة. يمكن استخدام الجدول التالي لاختيار العلاج المناسب:

(جدول رقم -٤-) لتحديد الخطورة لانتقاء العلاج المناسب

		Low risk	Intermediate risk	High risk
Watchful waiting		♦	♦	♦
Active surveillance		✓	♦	x
Radical treatments	Prostatectomy	♦	✓	✓*
	Brachytherapy	♦	♦	x
	Conformal radiotherapy†	♦	✓	✓*
	Cryotherapy	x‡	x‡	x‡
	High-intensity focused ultrasound	x‡	x‡	x‡
* Offer if there is a realistic prospect of long-term disease control				
† Conformal radiotherapy should be given at a minimum dose of 74 Gy (at a maximum of 2 Gy per fraction)				
‡ Unless as part of a clinical trial comparing use with established interventions				

١-المرضى منخفضى الخطورة: الخيارات العلاجية:

Watchful waiting: يعتبر خيار في المرضى الغير مؤهلين للمعالجة الشافية الموضعية أو مأمول الحياة المتوقع اقل من ١٠ سنوات.

Active surveillance يعتبر خيار عندما يكون مأمول الحياة اكثر من ١٠ سنوات ويكون اقل من ٥٠% من الخزعة إيجابي. تكون المتابعة بقياس-PSA-DRE إعادة الخزعة .

Radical prostatectomy- مأمول الحياة المتوقع أكثر من ١٠ سنوات، يمكن هنا المحافظة على العصب بشرط T1c أو حسب المخططات التنبؤية.

Radiotherapy-

HIFU و Cryotherapy

٢-المرضى متوسطى الخطورة

Watchful waiting يعتبر خيار في المرضى الغير مؤهلين للمعالجة الشافية الموضعية أو مأمول الحياة المتوقع اقل من ١٠ سنوات.

Active surveillance لا يعتبر في هذه المجموعة

Radical prostatectomy- مأمول الحياة المتوقع أكثر من ١٠ سنوات، يتم اجراء تجريف عقد موسع اذا كان خطر إصابة العقد أكثر من ٥٠%.

Radiotherapy- تستخدم الجرعة الكاملة ٧٤-٧٨ Gy مع شوط قصير من مضادات الاندروجين ADT ٤-٦ أشهر.

Androgen suppression- ليست خيار بالمعالجة عند المرضى اللاعرضيين.

٢-المرضى عالي الخطورة

Watchful waiting- تقسم الى قسمين Localised الغير مؤهلين للمعالجة الشافية الموضعية أو مأمول الحياة المتوقع اقل من ١٠ سنوات.

Locally advanced مرضى غير راغبين بالمعاجة الموضعة وغير عرضيين هنا نقدم علاج مؤجل باستخدام ADT اذا كان زمن تضاعف PSA اكثر من ١٢ شهر وقيمتة أقل من ٥٠ ولا يوجد ورم سيء التمايز.

Active surveillance- ليست خيار مناسب

Radical prostatectomy- مأمول الحياة أكثر من ١٠ سنوات مع إجراءات متعددة الشروط لمرضى منتقيين في Locally advanced مع تجريف عقد موسع. استخدام الأشعة بعد الجراحة عند وجود (خواف إيجابية، إصابة حويصلين، إصابة عقد ، امتداد خارج محفظة)

Radiotherapy- تستخدم الجرعة الكاملة ٧٤-٧٨ Gy مع شوط طويل من مضادات الاندروجين ADT ٢-٣ سنة.

Androgen suppression- مرضى غير راغبين بالمعاجة الموضعة مع او بدون أعراض هنا نقدم علاج باستخدام ADT اذا كان زمن تضاعف PSA اقل من ١٢ شهر وقيمتة أكثر من ٥٠ و يوجد ورم سيء التمايز.

٤-المرضى مع عقد إيجابية:

EBRT بالمشاركة مع شوط طويل معاكسات الاندروجين ADT

مراقبة في المرضى غير العرضيين مع وجود اقل من عقدتين إيجابية مع PSA أقل من ١٠،١ ولا يوجد امتداد خارج العقد

٥-المرضى مع نقائل:

Watchful waiting- مرضى غير عرضيين يؤجل الاخصاء

Androgen suppression- جراحي أو دوائي (مشابهات أو معاكسات (LHRH).

يستخدم الاخصاء مع المعالجة الكيماوية في مرضى M1 القادرين على تحمل الكيماوي

ترقي درجة الغليسون: (١٣ و ١)

لترقي الدرجة الورمية للعينات المأخوذة بالخزعة تأثير سريري هام فيما يتعلق المراقبة اللصيقة للمريض أو بالجراحة أو بالمعالجة الشعاعية). فمثلاً يجب إعادة النظر في أخذ خيار المعالجة القرية الخلالية عند المرضى ذوي الخطر الأكبر لترقي الدرجة الورمية. وبشكل مشابه في حال إجراء المعالجة الشعاعية يمكن التفكير في المعالجة الهرمونية الباكرة. (١٩)

وأخيراً فإن ترقي الدرجة الورمية عند المرضى المؤهلين لإجراء الجراحة يمكن أن تغير بعض الاعتبارات الجراحية خاصة فيما يتعلق بحدود وامتداد استئصال الحزمة الوعائية العصبية واعتبارات أخرى تتعلق بالحواف الجراحية الإيجابية (المصابة).

إن معظم الدرجات الورمية المسجلة هي ٦ أو ٧، وهذه الدرجات هي الأعلى خطراً لحدوث ترقي الدرجة الورمية، لكن لا توجد أدوات موثوقة للتنبؤ الدقيق بهذه الظاهرة و رغم تطوير ٥ مخططات تقوم بهذه المهمة (جدول-١٦) لم تحصل على قبول عام لتكون معتمدة عالمياً لان المخططات البيانية التي تم نشرها مختصة بعرق معين أو كانت الدراسة عليها محدودة. (١٨)

جدول-٥: المخططات البيانية المطورة للتنبؤ بازدياد درجة الغليسون في سرطان البروستات)

Reference	Year	Prediction form	Outcome	No. of patients	Variables	Discrimination	Validation	
							Internal	External
Prediction of Gleason score upgrading								
D'Amico et al [21]	1999	Look-up table	Gleason score upgrading (defined as 50% or higher probability of Gleason ≥ 4)	693	PSA, clinical stage, prostate volume	Internal: Not reported External: 52.3%	-	X
Chun et al [22]	2006	Nomogram	Gleason score upgrading (defined as any upgrade from prostatic biopsy to RP pathology)	2982	PSA, clinical stage, primary biopsy Gleason, secondary biopsy Gleason	Internal: 80.4% External: 74.9–79.0%	X	X
Kulkarni et al [23]	2007	Nomogram	Gleason score upgrading (defined as upgrade from Gleason sum 6 to Gleason sum ≥ 7)	175	Age, PSA, clinical stage, primary biopsy Gleason, secondary biopsy Gleason	Internal: 71.0%	X	-
Capitanio et al [24]	2009	Nomogram	Gleason score upgrading (defined as upgrade from Gleason sum ≤ 6 to Gleason sum ≥ 7)	301	Biopsy Gleason sum, number of cores, number of positive cores	Internal: 66.1%	X	-
Moussa et al [25] Prediction of pathologic stage	2009	Nomogram	Gleason score upgrading (defined as upgrade from Gleason sum 6 to Gleason sum ≥ 7 and from primary Gleason 3 to primary Gleason 4)	175	Age, race, abnormal DRE, prostate volume, clinical stage, number of previous biopsies, PSA, number of cores, number of positive cores, percent of cancer in positive cores, secondary biopsy Gleason, perineural invasion, inflammation, HGPIN, atypia	Internal: 68.0%	X	-

سرطان الموثة هو أحد أشيع السرطانات في البلاد الغربية، كما أن معدل الوقوع في آسيا هو في ازدياد، على الرغم من وجود اختلافات متغيرة بين كل من معدل الوقوع والسلوك البيولوجي العدوانى في كل من البلدان الغربية والآسيوية).

من المخططات المذكور فقط مخطط D'Amico وزملاؤه ومخطط chun وزملاؤه) تم التحقق من صحتها للاستعمال الخارجى لكن جدول D'Amico أظهر نتائج ضعيفة (٣، ٥٢%) . (٨)

على الرغم أن مخطط chun أظهر دقة تصل لـ ٨٠,٤% في الاستخدام البحثى الداخلى، إلا أن دقته انخفضت إلى ٧٤,٩% في الاستخدام الأوربي الخارجى حين كانت دقته ٧٩% عند الاستخدام في اليابان). (٢٠)

الدراسة العملية

الهدف من الدراسة:

١-أهمية البحث: لقد أظهرت دراسات سابقة أنه حتى ٤٣% من مرضى سرطان البروستات منخفض الدرجة المشخص بالخزعة سيكون التشريح المرضي النهائي لديهم بعد استئصال البروستات الجذري عالي الدرجة. إن درجة غليسون التشريحية المرضية النهائية هي مشعر أفضل للنكس الكيماوي الحيوي من درجة غليسون المحددة بالخزعة. تترافق درجة غليسون العالية بعد استئصال البروستات مع معدل أعلى للنكس الكيماوي الحيوي ما بعد الجراحة ومعدل بقاء أسوأ.

ولذلك، ولأن زيادة درجة غليسون (GSU) بين خزعة البروستات ونتيجة التشريح المرضي النهائي بعد استئصال البروستات الجذري يمكن أن يؤثر على خطة العلاج، فإن معرفة إمكانية ازدياد هذه الدرجة قد تساعد في انتقاء الخيار العلاجي الأفضل تبعاً لخصائص ما قبل الجراحة. وهذا غالباً ذو أهمية بالغة عند مرضى الخطورة المنخفضة الذين يبحثون عن خيارات علاجية أقل غزواً، لأن وجود مرض كامن مهدد للحياة يمكن أن يغير الإنذار ومعدل البقاء في حال استخدام هذه الخيارات العلاجية. يوجد خمس وسائل يمكن أن تتوقع ترقى درجة غليسون: لقد طور D,Amico جدولاً معتمداً على PSA، المرحلة السريرية وحجم البروستات لتوقع GSU ولقد أظهر النموذج الأخير تمييزاً منخفضاً عند التطبيق. كما أبتكر كل من kulkarni ، capitano ، Moussa أربع مخططات لتوقع GSU تتضمن درجة غليسون الأولية والثانوية مع متغيرات أخرى متعددة ما قبل الجراحة.

حتى الآن مخطط chun فقط اعتمد في اليابان وأوروبا، مظهراً تمييزاً جيداً (٧٩,٢% و ٧٤,٩% علي التوالي) وعلى أية حال تقييم خصائص المخطط كانت غير مثالية في المرضى اليابانيين. وتبعاً لذلك يجب أن تعطي هذه الأداة خصوصية في المرضى الأوروبيين وما زالت وسائل أخرى ضرورية لتوقع GSU في مجموعات المرضى الأخرى.

٢-هدف البحث: هذه الدراسة هدفها تقييم مصداقية مخطط chun في العينة المدروسة من خلال المقارنة بين نسبة ترقى درجة الغليسون بين خزعة البروستات وبعد استئصال البروستات الجذري(الترقى الفعلي) و نسبة احتمالية الترقى حسب المخطط (الترقى التنبؤي)، ثم مقارنتها مع الدراسات المماثلة .

ووضع توصيات نستند عليها مستقبلاً من أجل توظيف تطبيقه في مشافي جامعة دمشق بما يتوافق مع نتائج دراستنا مما يتيح لنا معرفة الشريحة من المرضى الأكثر استفادة في اعتماد التدبير الذي يضمن الوصول إلى الدور العلاجي الأمثل

الطرائق والمواد:

يدور البحث حول دراسة مقارنة بين درجة الغليسون في التشريح المرضي لخزعة البروستات وبين التشريح المرضي بعد استئصال البروستات الجذري ومن ثم استخدام مخطط لحساب نسبة الاحتمالية لترقي درجة الغليسون والمخطط المستخدم هو مخطط chun المعتمد على درجة الغليسون في الخزعة والمرحلة السريرية وقيمة ال PSA ثم مقارنة النتائج بين الطريقتين لاثبات فعالية المخطط في استخدامه لاحقاً للتنبؤ باحتمالية ترقى درجة الغليسون قبل إجراء العمل الجراحي لاختيار الطريقة المناسبة في التدبير والمتابعة.

١- مكان وزمان الدراسة: شعبة الجراحة البولية في مشافي المواساة والأسد الجامعية في دمشق في الفترة ما بين ٢٠١٣-١ حتى ٢٠١٦-٩ ضمناً.

٢- تصميم البحث: يعتمد البحث على دراسة رقابية راجعة تشمل مجموعة مرضى سرطان البروستات المشخص بالخزعة والمجرى لهم استئصال بروتات جذري المراجعين لمشافي الأسد والمواساة الجامعية في دمشق خلال الفترة ما بين ٢٠١٣-١ وحتى ٢٠١٦-٩ ضمناً الذين تنطبق عليهم معايير القبول. سيتم دراسة المرضى الذين أجري لهم استئصال بروتات جذري ومقارنة التشريح المرضي النهائي مع نتيجة خزعة البروستات المجراة بالايكو عبر المستقيم (TRUS) قبل العمل الجراحي. وفي نهاية الدراسة ستتم مقارنة نتائجنا مع نتائج الدراسات العالمية التي قامت بتطبيق مخطط chun.

مخطط chun تم استخدامه في عدة دول منها اليابان ويعتمد المخطط على عدة متغيرات وهي قيمة ال PSA ودرجة الغليسون في خزعة البروستات و المرحلة السريرية حسب نظام TNM ويتم وضع نقاط لكل متغير وبعدها تجمع النقاط

والعدد الكلي يتم اسقاطه على المخطط لحساب النسبة المئوية التنبؤية لاحتمالية ترقى الغليسون.

٣-مجموعات الدراسة وحجم العينة: تم جمع البيانات السريرية والتشريحية المرضية بدراسة تراجعية من ٢٠١٣-١ وحتى ٢٠١٦-٩ ضمناً على ٨٩ مريضاً خضعوا لاستئصال بروسات جذري في المراكز التالية: مشفى المواساة الجامعي، مشفى الاسد الجامعي .

تم استبعاد ٦ مرضى منهم بسبب الخضوع لعلاج هرموني سابق او بسبب البيانات الضائعة.

٤-طريقة الدراسة: تم تحليل البيانات المستخلصة (البيانات الشخصية؛ الاعراض السريرية، PSA ، الاستقصاءات التشخيصية، المرحلة السريرية و مقاييس غليسون البدئية والثانوية) في ٨٣ مريضاً الذين تم تقييمهم بواسطة الخزعة واثبتت وجود سرطان بروسات موضع لديهم، وجميعهم خضعوا لاستئصال بروسات جذري.

المرحلة السريرية تم تحديدها استنادا الى نظام (TNM) .

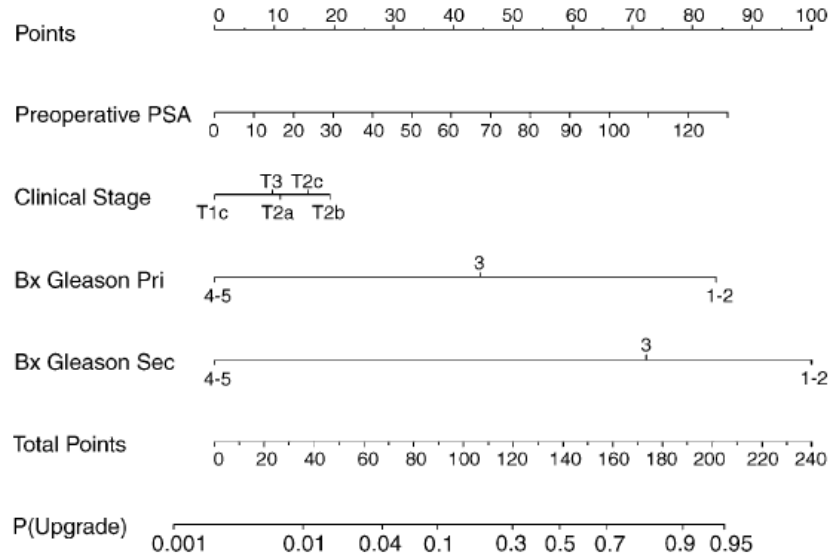
تم اخذ ٦-١٢ خزعات بالابرة موجهة بالايكو عبر المستقيم (TRUS).

تم قياس مستويات ال (PSA) قبل اجراء TRUS و قبل العلاج.

مجموع تصنيف غليسون تم تحديدها من قبل المشرحين المرضيين في كل مركز. كل عينات استئصال البروسات الجذري تم التعامل معها وفقاً لمعايير ستانفورد وتم تحديد درجتها باتباع معايير غليسون.

ارتفاع الدرجة تم تعريفه على انه ازدياد على مقياس غليسون او تغير في النوع على مقياس غليسون من البدئي والثانوي الى نوع اسوأ تشريحياً مرضياً.

لتحديد صلاحية المخطط للتنبؤ بارتفاع الدرجة على مقياس غليسون تم تطبيق المخطط التالي على المراقبات ال ٨٣:



الشكل رقم ١٠-: مخطط chun لتحديد خطورة ازدياد (ترقي) درجة الغليسون

مخطط chun يعتمد المخطط على عدة متغيرات وهي قيمة ال PSA ودرجة الغليسون في خزعة البروستات و المرحلة السريرية حسب نظام TNM ويتم وضع نقاط لكل متغير وبعدها تجمع النقاط والعدد الكلي يتم اسقاطه على المخطط لحساب النسبة المئوية التنبؤية لاحتمالية ترقي الغليسون.

تم تقسيم المرضى الى ٩ مجموعات وفقا لخطورة ازدياد الدرجة على مقياس غليسون (تم حساب الخطورة من المخطط):

الذين هم في خطر اقل من ١%

اكثر او يساوي ١% واقل من ٤%

اكثر او يساوي ٤% واقل من ١٠%

اكثر او يساوي ١٠% واقل من ٣٠%

اكثر او يساوي ٣٠% واقل من ٥٠%

اكثر او يساوي ٥٠% واقل من ٧٠%

اكثر او يساوي ٧٠% واقل من ٩٠%

اكثر او يساوي ٩٠% واقل من ٩٥%

واخيرا الذين لديهم خطورة اكثر او يساوي ٩٥%.

تم تقييم دقة المخطط من خلال المقارنة بين الامكانية المحتملة (المتنبأة) للازدياد على مقياس غليسون مع الازديادات الفعلية (الترقى الفعلي) التي وقعت في كل المجموعات المذكورة سابقا.

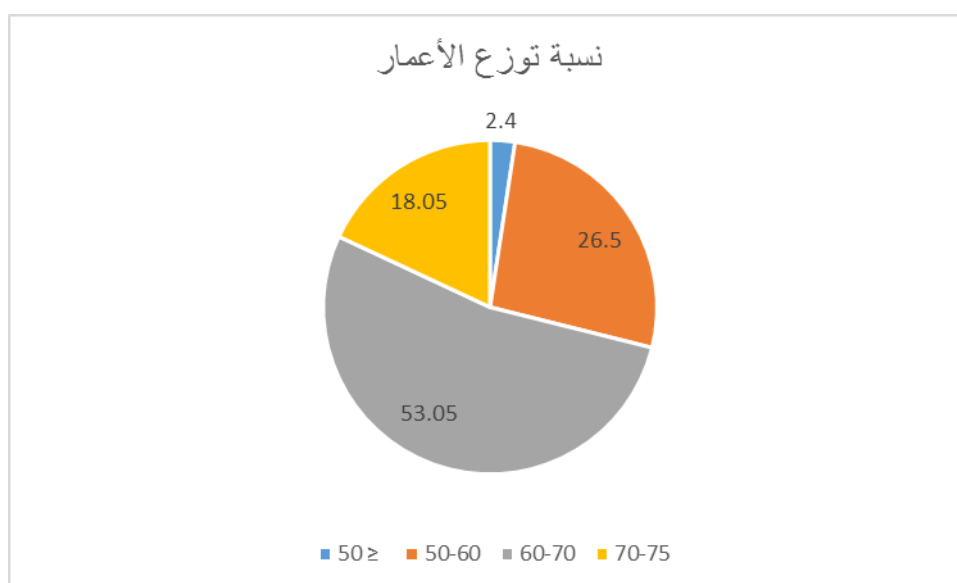
النتائج:

١- توزيع المرضى حسب العمر:

جدول رقم (١) توزيع المرضى حسب العمر :

العمر	$50 \geq$	60- 50	70- 60	75- 70
العدد	2	22	44	15
النسبة المئوية	2.4%	26.5%	53.05%	18.05%

الأعمار من ٦٠-٧٠ كان لها النسبة الأكبر ٥٣.٠٥%.

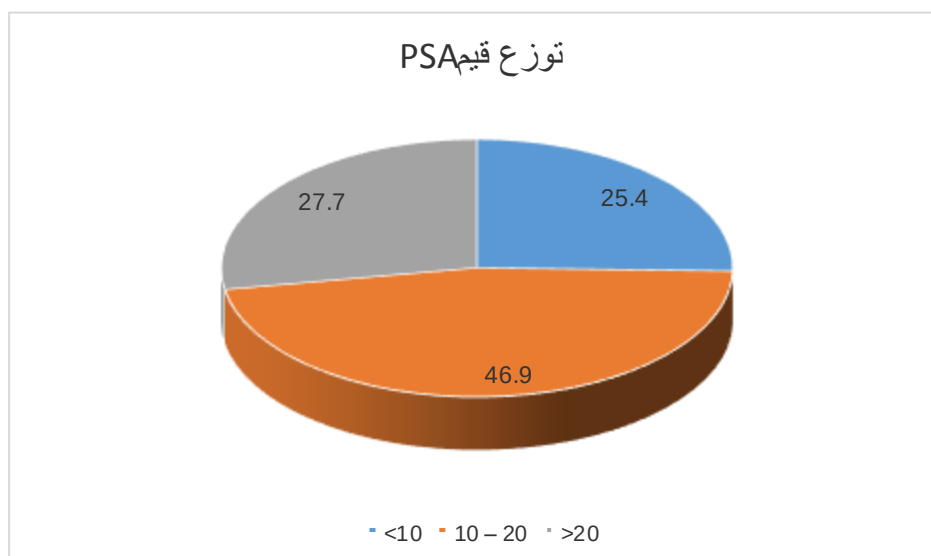


٢-توزيع المرضى حسب قيمة PSA :

قيمة PSA بين ١٠-٢٠ كان لها النسبة الأكبر

جدول رقم (٢) توزيع المرضى حسب أرقام ال PSA:

PSA	10 >	20 -10	20<
العدد	21	39	23
النسبة المئوية	25.4%	46.9%	27.7%
PSA الوسطي: 16.4			

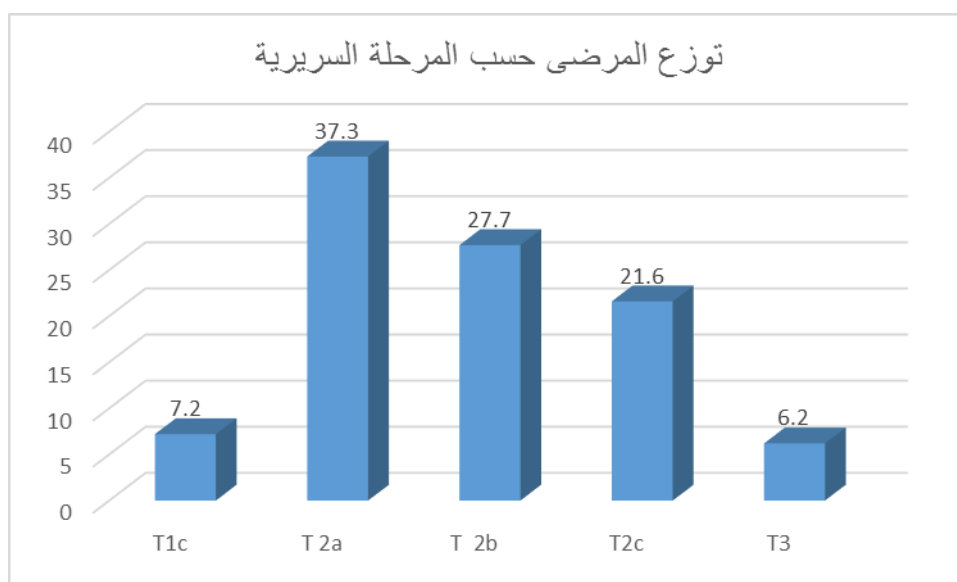


٣- المراحل السريرية:

(T 2a -T1c) شكلت معا ٣٧ مريض ٤٤,٥% ولكن T2b و T2c معا شكلت اشيع فئة (٤٩,٣%)

جدول رقم (٣) توزيع المرضى حسب المرحلة السريرية:

المراحل السريرية					
T1c	T2a	T2b	T2c	T3	
6	31	23	18	5	العدد
7.2%	37.3%	27.7%	21.6%	6.2%	النسبة



٤- مقاييس غليسون البدئية والثانوية و المجموع (في خزعة البروستات):
موضوعة في الجدوال (٤-٥-٦)

جدول رقم (٤) توزيع المرضى حسب مقاييس غليسون البدئية في خزعة البروستات:

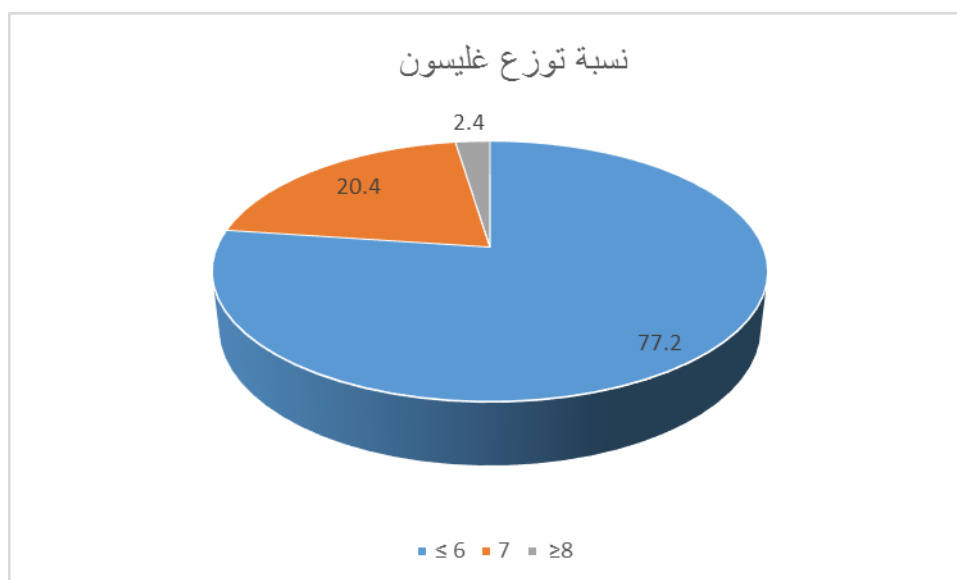
غليسون البدئية		
5	4	3 ≥
0	7	76
0%	8.5 %	91.5%

جدول رقم (٥) توزيع المرضى حسب مقاييس غليسون الثانوية في خزعة البروستات/:

غليسون الثانوية)		
5	4	3 ≥
1	13	69
1.3%	15.6%	83.1%

جدول رقم (٦) توزيع المرضى حسب مقاييس مجموع غليسون في خزعة البروستات :

مجموع الغليسون (متوسط:)			
8 ≤	7	6 ≥	
2	17	64	العدد
2.4 %	20.4%	77.2%	النسبة



بعد تطبيق المخطط على المرضى :

٨ مريض لديهم احتمالية اقل من ١% لزيادة الدرجة، بينما

٧مرضي كانت احتماليتهم ١-٤% للزيادة .

٥ مرضي لديهم احتمالية ٤-١٠ % ،

٨ مريض ١٠-٣٠%

١٢ مريض ٣٠-٥٠ %،

١١ مريض ٥٠-٧٠%

٢٠ مريض ٧٠-٩٠ %،

٧ مريض ٩٠-٩٥%

و ٥ مرضى خطورة ازدياد الدرجة لديهم اكثر من ٩٥ % . (جدول٧)

جدول(٧)الاحتماليات المتوقعة لازدياد درجة غليسون وفقا للمخطط:

عدد المرضى	احتمال ازدياد درجة غليسون X=
8	$X < 1\%$:
7	$1\% \leq X < 4\%$:
5	$4\% \leq X < 10\%$:
8	$10\% \leq X < 30\%$:
12	$30\% \leq X < 50\%$:
11	$50\% \leq X < 70\%$:
20	$70\% \leq X < 90\%$:
7	$90\% \leq X < 95\%$:
5	$X \geq 95\%$:

مقاييس غليسون البدئية والثانوية و المجموع (في التشريح المرضي النهائي لعينات استئصال البروستات الجذري): موضوعة في الجدول ٨ و ٩ و ١٠ .

جدول رقم (٨) توزيع المرضى حسب مقاييس غليسون البدئية في التشريح المرضي النهائي لعينة استئصال البروستات الجذري :

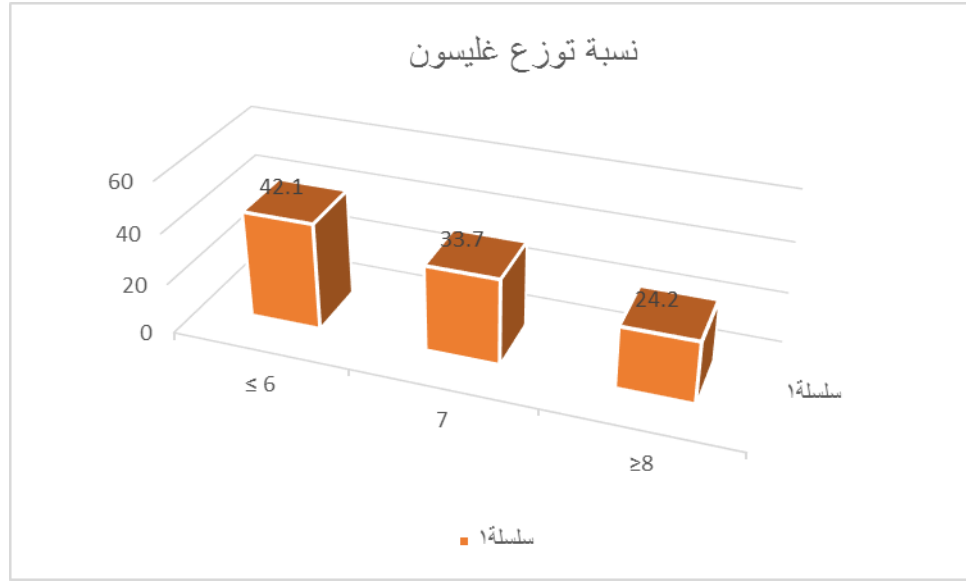
غليسون البدئية)		
3 ≥	4	5
50	29	4
60.2%	34.9%	4.9%

جدول رقم (٩) توزيع المرضى حسب مقاييس غليسون الثانوية في التشريح المرضي النهائي لعينة استئصال البروستات الجذري : :

غليسون الثانوية)		
3 ≥	4	5
38	35	10
45.7%	42.2%	12.1%

جدول رقم (١٠) : توزيع المرضى حسب مجموع مقاييس غليسون في التشريح المرضي النهائي لعينة استئصال البروستات:

مجموع الغليسون			
	6 ≥	7	8 ≤
العدد	35	28	20
النسبة	42.1%	33.7%	24.2%



في النهاية 43 مريض (51.8%) من المرضى كان لديهم ازدياد في درجة غليسون في التشريح المرضي النهائي لعينات استئصال البروستات الجذري مقارنة مع التشريح المرضي للخزعات.

النسبة المئوية لازدياد الدرجة الحقيقية لغليسون في التشريح المرضي النهائي تم حسابها لكل مجموعة من المرضى موجودة في الجدول ١١.

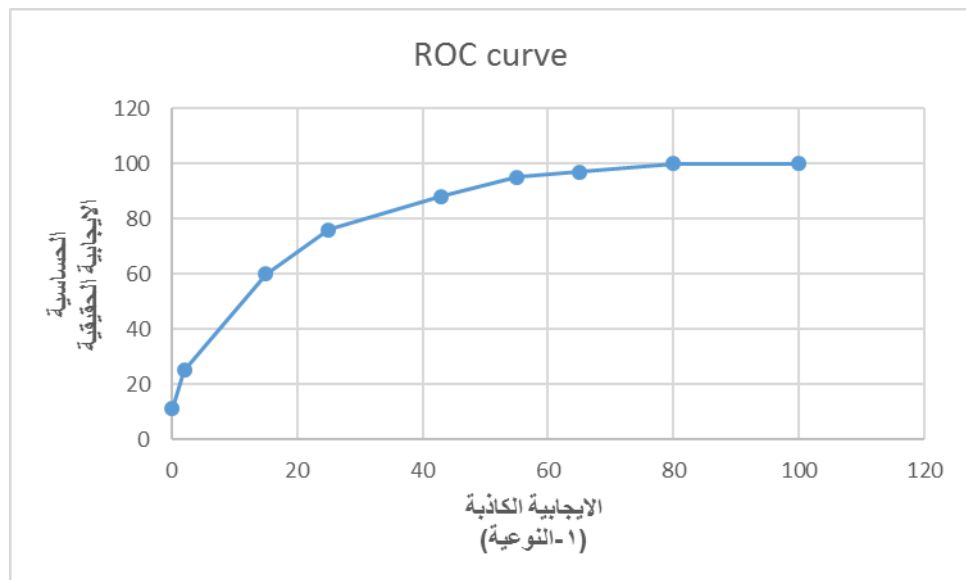
النتائج المتنبأة والحقيقية لازدياد الدرجة موضوعة في الجدول ١٢ :

جدول رقم (١١) توزيع المرضى حسب ازدياد درجة الغليسون الحقيقية (الفعلية) :

العدد	ترقي درجة الغليسون	عدم ترقي درجة الغليسون
43	40	
النسبة المئوية	51.8 %	48.2 %

بعد استخدام اختبار ROC تبين أن مصداقية المخطط المستخدم تساوي ٨٢%:

AUC= 82%



المناقشة :

أولاً: في دراستنا كان معدل ترقى درجة غليسون GSU (٥١،٨) % وهي أعلى من نسبة ٤٣ % المسجلة في بعض الدراسات الأخرى. ويعود ذلك للأسباب التالية:

١- صغر حجم العينة لأنه كلما زاد حجم العينة هناك احتمال دخول حالات جديدة تعدل من هذه النسبة.

٢- قيمة PSA الوسطية كانت مرتفعة وذلك بسبب انه لا يوجد لدينا مسح لعيار PSA بشكل دوري وبالتالي اكتشاف سرطان البروستات بقيم PSA مرتفعة كما هو موضح سابقاً (١٠-٢٠).

٣- المرحلة السريرية عند تشخيص سرطان البروستات كانت متقدمة حيث ان معظم المرضى كانت مرحلتهم السريرية T2a-T2b-T2c) معاً.

٤- معظم الخزعات المأخوذة هي خزعات سداسية وبالتالي عدم اشتغال جميع مناطق البروستات التي ممكن أن تحتوي على درجات غليسون أعلى وهذا بدوره يقلل من الكشف الحقيقي لدرجة الغليسون وبالتالي احتمالية تنبؤية عالية للترقى في التشريح المرضى النهائي للبروستات المستأصلة.

حيث شوهده معظم المرضى في مجموع درجة غليسون أقل أو يساوي ٦.

كل ماسبق هي عوامل انذارية تزيد من احتمالية وجود درجة أعلى من الغليسون في عينة البروستات المستأصلة وتفسر وجود هذه النسبة من ترقى درجة الغليسون.

ثانياً: أظهر مخطط CHUN في هذه الدراسة دقة بلغت ٨٢ % و تبين أنه يمكن التمييز بين المرضى الذين يحدث لديهم ترقى بدرجة غليسون أو أولئك الذين لم يحدث لديهم ترقى، وذلك في ٨٢ % من الحالات، وهي دقة مرتفعة بشكل واضح،

من اجل تقييم دقة ومصادقية المخطط تم استخدام منحنى ROC (Receiver Operator Characteristic Curve) وهو منحنى يعتمد على قيم الحساسية والنوعية والايجابية الكاذبة لأي اختبار أو مخطط حيث يكون محور ال X هو عبارة عن الإيجابية الكاذبة (١-النوعية) ومحور ال Y هو عبارة عن الإيجابية الحقيقية (الحساسية) ويتم اسقاط البيانات ورسم منحنى بياني. إذا كان المنحنى فوق الخط المتوسط (خط ٥٠ %) هذا يعني أن المساحة تحت المنحنى أكبر من ٥٠ % وبالتالي مصادقية المخطط أكثر من ٥٠ %.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

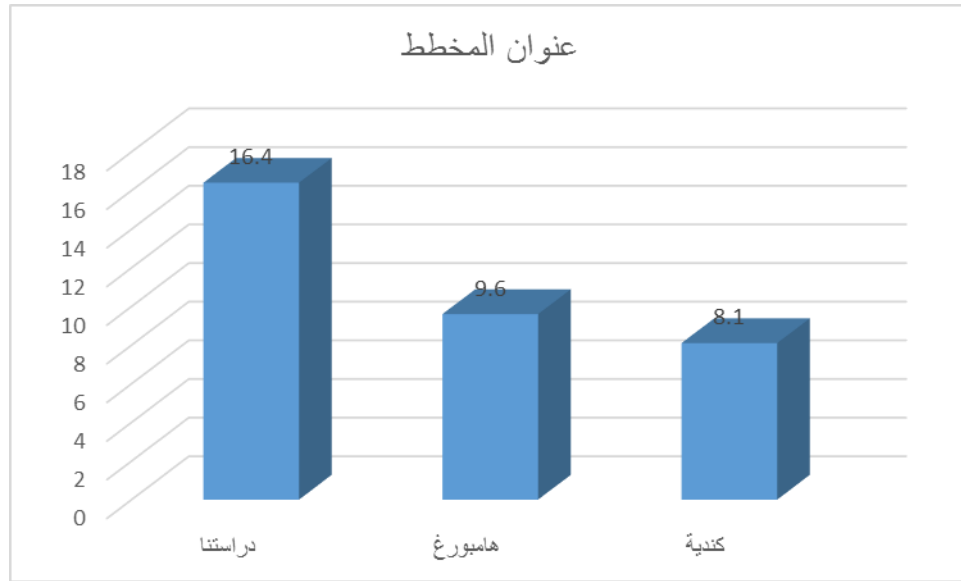
الدراسة الأولى: الدراسة المنشورة في -European Urology 49(2006)820- 826 في جامعة هامبورغ في المانية والتي شملت ٢٩٨٢ مريض.

الدراسة الثانية: الدراسة المنشورة في 16,526-529 of Urology (2009) International Journal في جامعة مونتريال في كندا والتي شملت ٩٧٣ مريض.

١-مقارنة معدل PSA الوسطي بين دراستنا والدراسات الأخرى:

معدل PSA الوسطي	
16.4	دراستنا
9.6	دراسة جامعة هامبورغ
8.1	دراسة كندية

نلاحظ أن قيمة PSA الوسطي في دراستنا أعلى بوضوح من الدراسات الأخرى ويعود ذلك الى أن السكان في سوريا لايجرى لهم مسح لعيار PSA بخلاف ما يحدث في البلدان الأوروبية.



٢-مقارنة المراحل السريرية في دراستنا مع الدراسة الألمانية والدراسة الكندية:

T3	T2c	T2b	T2a	T1c	
6.2%	21.6	27.7%	37.3%	7.2%	دراستنا
2.7%	3.6%	11.7%	16.5%	65.4%	دراسة جامعة هامبورغ
8,1	0,4	2.4	13.7	75.4	دراسة كندية

المراحل T2A و T1C شوهدتا في ٤٤,٥% فقط من الحالات في دراستنا في حيث بلغت النسبة ٨١,٩% في دراسة جامعة هامبورغ وبنسبة ٨٩,١ في الدراسة الكندية). من جهة أخرى فإن المراحل T2C و T2B (والتي لها العدد الأكبر من النقاط في المخطط) شوهدتا بشكل أشيع في دراستنا مقارنة بالدراسات الثانية. وقد يعزى ذلك ثانية لعدم تطبيق المسح لسرطان الموثة في سوريا وبالتالي تشخيص المرض بشكل متأخر غالباً

٣-مقارنة مقاييس مجموع غليسون في خزعة البروستات بين الدراسات الثلاثة:

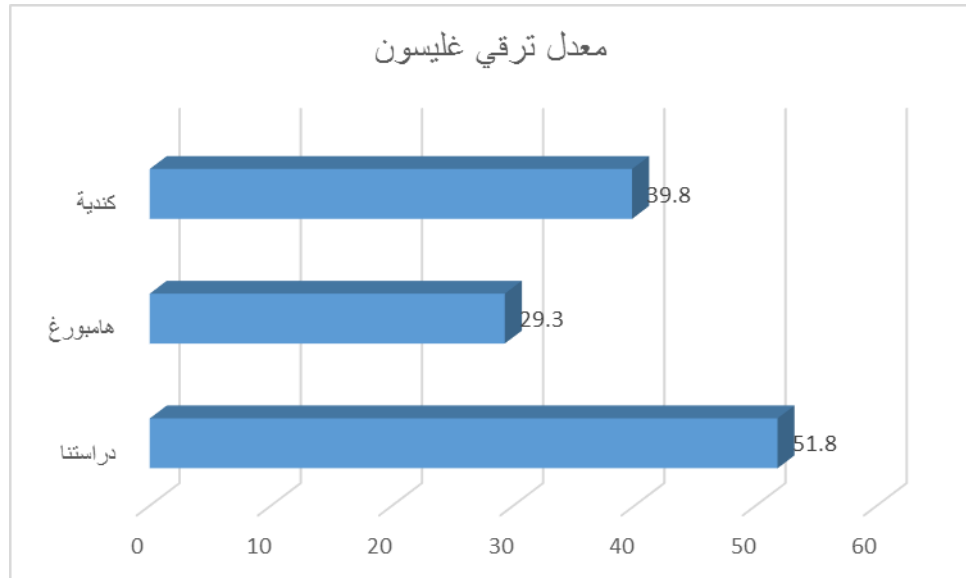
	مجموع غليسون	مجموع غليسون	مجموع غليسون	
	≤ 8	7	≥ 6	
دراستنا	2.4%	20.4%	77.2%	
دراسة جامعة هامبورغ	3.5%	29.7%	66.8%	
دراسة كندية	5.2%	20.9%	73.9 %	

المرضى في دراستنا من مراكز معالجة مختلفة ولم يتم قراءة التشريح المرضي من قبل اختصاصي واحد وهذه ليست نقطة ضعف في دراستنا. بل أنها تعتبر على العكس فرصة لاختبار دقة المخطط عند استخدامه في عينة مرضى عشوائية.

أخذ عدد قليل من الخزعات ممكن أن يفسر النتائج ويعتبر عامل ضعف حيث أن أخذ عدد أكبر من الخزعات سوف يغير من قيم الغليسون البدئية والثانوية وبالتالي المجموع في نتيجة الخزعة.

٣-مقارنة معدل ترقى درجة الغليسون:

	دراسة جامعة هامبورغ	دراسة كندية	دراستنا	
معدل ترقى درجة الغليسون	٢٩,٣	٣٩,٨	٥١,٨	



نقاط الضعف في الدراسة:

١- صغر حجم العينة فهي نقطة ضعف في دراستنا.

٢- على الرغم من عدم استخدام عدد الخزعات في المخطط فإن عدم دراسة دور عدد الخزعات المأخوذة هو عامل ضعف إضافي في الدراسة كون أخذ عدد أكبر من الخزعات يمكن أن يؤدي لمعدل أقل للترقي في الدرجة الورمية).

استنتاجات:

ازدياد درجة الغليسون بين خزعة البروستات و نتيجة التشريح المرضي النهائي عامل هام و شائع في سرطان البروستات. إن مخطط **chun** يوفر تنبؤات دقيقة لهذا الازدياد.

يمكن استخدام واعتماد مخطط **chun** لتقييم مرضى سرطان البروستات متوسطة و خفيفة الدرجة لانتقاء الخيار العلاجي الأفضل وتحديد و تنبؤ نتائج العلاج الجذري (قبل العمل الجراحي) في شعب الجراحة البولية في مشافي جامعة دمشق التعليمية.

التوصيات:

أن ترقى درجة غليسون (GSU) يمكن أن يؤثر على خطة العلاج وهذا غالباً ذو أهمية بالغة عند مرضى الخطورة المنخفضة أو المتوسطة الذين يبحثون عن خيارات علاجية أقل غزواً ، لأن وجود مرض كامن مهدد للحياة يمكن أن يغير الإنذار ومعدل البقاء ولذلك ينصح بالتوصيات التالية :

١_ يجب أن يتم تقسيم المرضى حسب عوامل الخطورة (PSA _ المرحلة السريرية _ الدرجة الورمية) لإنتقاء العلاج المناسب .

٢_ بما أن مرضى سرطان بروتات الذين لديهم خطورة منخفضة أو متوسطة حسب PSA، المرحلة السريرية و الدرجة الورمية، لديهم خيارات علاجية متعددة (المراقبة الفعالة ، المعالجة القرية ، المعالجة الشعاعية أو استئصال البروستات الجذري) وبما أن هناك احتمال كبير (٨٠،١%) لإزدياد درجة الغليسون في نتيجة التشريح المرضي النهائي ،ينصح باستخدام مخطط CHUN في هؤلاء المرضى لتحديد الخطة العلاجية الافضل .

٣_ في حال وجود خطورة عالية لإزدياد درجة الغليسون (اكثر من ٥٠%) حسب المخطط المذكور لاينصح بالمراقبة الفعالة أو بالمعالجة القرية لأن وجود مرض كامن عالي الدرجة سيسبب فشل الخطة العلاجية وتغيير الإنذار.

٤_ في حال اختيار المعالجة الشعاعية أو الجراحية في مرضى الذين لديهم خطورة عالية لإزدياد درجة الغليسون (اكثر من ٥٠%) حسب المخطط ، يجب مناقشة المريض بخصوص احتمال وجود حاجة للعلاج المتمم.

٥-إجراء خزعة البروستات عن طريق أخذ ١٢ خزعة لزيادة الحساسية في تقييم درجة الغليسون.

٦-الحاجة لإجراء دراسات أخرى لتحديد العوامل الانذارية المنبئة بازدياد درجة غليسون غير العوامل السابقة.

٧_ هناك حاجة لإجراء دراسات متممة على مرضى مشافي جامعة دمشق التعليمية للتأكد أكثر من صلاحية مخطط CHUN لتحديد خطورة إزدياد درجة الغليسون أو تطوير مخطط بياني خاص بجامعة دمشق يكون لديه خصائص مثالية

المراجع References

¹ -Giovanni Lughezzani, Alberto Briganti, Pierre I, Karaki Ewicz, Et Al, Predictive And Prognostic Models In Radical Prostatectomy Candidates: A Review Of The Literature : European Urology 58 (2010) 687-700.

2- King Cr, Long Jp. Prostate Biopsy Grading Errors: A Sampling Problem? Int J Cancer 2000;90:326-30.

3- Cam K, Yucel S, Turkeri L, et al: Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy specimens. Int Urol 2002; 9: 257-60.

4- Gregori A, Vieweg J, Dahm P, Paulson DF. comparison of ultrasound guided biopsies and prostatectomy specimens: predictive accuracy of gleason score and tumor stage. Urol int 2001; 66: 66-71.

5- Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. J Urol 1994; 152: 1826-30.

6-European Association of Urology Guideline edition 2016 .

7- Chun F K – H, Steube R T, Erbersdobler A, Et Al. Development And Internal Validation Of A Nomogram Predicting The Probability Of Prostate Cancer Gleason Sum Upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. European urology 2006; 49: 820-826.

8- Pitano U, Karakiewicz Z Pl, Jeldres C, Et Al. The Probability Of Gleason Score Upgrading Between Biopsy And Radical Prostatectomy Can Be Accurately Predicted. Int J Urol 2009;16:526-9.

9- Email A. Tanagho, Jack w. McAninch: **smith's general urology**- eighteen edition- Arabic edition- 2016- .

10- Alan J.Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C.Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters: **Campbell-Walsh Urology**- Eleven Edition Edition 2016-.

- 11- Garnett Jje. Oyasu R, Grayhack Jt. The Accuracy Of Diagnostic Biopsy Specimens In Predicting Tumor Grades By Gleason's Classification Of Radical Prostatectomy Specimens. J Urol 1994;131:690-3.
- 12- C.R.King, J.E. Mcneal, H. Gill, Andj. C. Prestijr., Extended Pro State Biopsy Scheme Improves Reliability Of Gleason Grading: Implications For Radiotherapy Patients, International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 59, No. 2, Pp. 386-391, 2004.
- 13- D'Amico AV, Renshaw AA, Arsenaut L, et al: clinical predictors of upgrading to gleason grade 4 or 5 disease at radical prostatectomy: potential implications for patient selection for radiation and androgen suppression therapy . Int J Radiol oncol Biophys 1999; 45: 841-6.
- 14- stamey TA, Yang N, Hay AR, et al: prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. N Eng J Med 1987; 317: 909.
- 15- Philip M.Hanno, Alan J.Wein, S. Bruce Malkowicz.: Penn Clinical Manual of Urology- second Edition- 2014-p:526.
- 16- christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al : serum PSA complexed to alpha 1- antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. J Urol 1993; 150: 100.
- 17- Catalona wj, partin aw, slawin km, et al: percentage of free PSA in black versus white men for detection and staging of prostate cancer: a prospective multicenter clinical trial. Urology 200; 55: 372
- 18- MOussa As, Kattan Mw, Berglund R, Yu C, Fa Reed K, Jones Js. A Nomogram For Predicting Upgrading In Patients With Low- And Intermediate- Grade Prostate Cancer In The Era Of Extended Prostate Sampling. Bju Int 2010; 105:352-8
- 19- Gleason DF, Mellinger GT, veterans administration cooperative urological research group: prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974; 111: 58-64.
- 20 -Pierre I. Karakiewicz MD FRCSC, Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, University of Montreal Health Center (CHUM), 1058, rue St-Denis, Montreal, Quebec, H2X 3J4, Canada.
Received 21 October 2008; accepted 14 January 2009. Online publication 26 March 200 |.