



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

تأثير الحصار الاندروجيني المشترك بتطبيق الاختصاص الجراحي ومضادات الاندروجين عند مرضى سرطان البروستات المتقدم – دراسة مقارنة

رسالة مقدمة لنيل درجة الدراسات العليا في الجراحة البولية

إعداد طالب الدراسات العليا

د. معتصم مصطفى الحمش

بإشراف: م.د. محمد الطويل

العام الدراسي

2024 م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Apporval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المُقدّمة من طالب الدراسات العليا: معتصم مصطفى الحمش

تبين أنه تقيّد بالملاحظات وأجرى التصويبات المطلوبة كلها.

أعضاء لجنة الحكم:

الدكتور:

الأستاذ الدكتور في الجراحة البولية، قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - رئيساً.

الاسم : أ.د.ابراهيم برغوث

الدكتور:

المدرس الدكتور في الجراحة البولية، قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - مشرفاً.

الاسم : م.د. محمد الطويل

الدكتور:

الأستاذ الدكتور في الجراحة البولية، قسم الجراحة، كلية الطب البشري، جامعة دمشق - عضواً.

الاسم : أ.د.صلاح الدين رمضان

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتني بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

معتصم الحمش

شكر وتقدير

أتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ الدكتور محمد الطويل صاحب الفضل الكبير والذي لم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة وكان سنداً وعوناً طيلة فترة اختصاصي، لك مني كل الاحترام والتقدير، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والتألق.

كما أتوجه بالشكر لكافة أساتذتي ومشرفي وطلاب الدراسات العليا في مشفى المواساة الجامعي، وإلى مشفى المواساة الجامعي وكلية الطب في جامعة دمشق.

إهداء

الى والدي ووالدتي، من كانا خير قدوة في التفاني

والصبر والجد

الى جدي وجدتي، أصحاب الفضل الدائم علي في

صغري وكبري

الى زوجتي، من كانت عوناً وونساً وحناناً لي

الى اخوتي، الذين أتمنى لهم ان يغدوا بأفضل حال

الى أصدقاء دربي احمد الحمد ومهاب السايير وايمان حسين

ورامي العلي وعباس نظام ومحمد البشير ومضر الجدعان واحمد

طه

تأثير الحصار الاندروجيني المشترك بتطبيق الاختصاص الجراحي ومضادات الاندروجين عند مرضى سرطان البروستات
المتقدم - دراسة مقارنة

فهرس المحتويات

متن البحث: الإطار العام للبحث.....(1)

الجزء الأول: الدراسة النظرية:

الفصل الأول: سرطان البروستات.....(7)

❖ أولاً: مقدمة.....(8)

❖ ثانياً: الوبائيات.....(9)

❖ ثالثاً: السببيات.....(10)

❖ رابعاً: التشريح المرضي.....(11)

❖ خامساً: التصنيف.....(13)

❖ سادساً: التشخيص.....(16)

الفصل الثاني: العلاج الهرموني لسرطان البروستات.....(24)

❖ أولاً: لمحة تاريخية.....(25)

❖ ثانياً: لمحة فيزيولوجية.....(27)

❖ ثالثاً: طرق العلاج الهرموني لسرطان البروستات.....(32)

❖ رابعاً: توقيت العلاج الهرموني.....(40)

❖ خامساً: نتائج العلاج الهرموني.....(41)

❖ سادساً: اختلاطات العلاج الهرموني.....(41)

❖ سابعاً: سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني.....(46)

❖ ثامناً: المتابعة.....(47)

❖ تاسعاً: نوعية الحياة.....(48)

الجزء الثاني: الدراسة العملية:

الفصل الأول: المواد والطرائق.....(50)

الفصل الثاني: النتائج الإحصائية.....(53)

الفصل الثالث: مناقشة نتائج البحث.....(69)

الفصل الرابع: المقارنة مع الدراسات العالمية.....(72)

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات.....(75)

▪ المراجع.....(76)

▪ الملاحق.....(96)

قائمة الرسوم والأشكال التوضيحية

الصفحة	الشكل
(9)	الشكل (1) انتشار سرطان البروستات حول العالم
(11)	الشكل (2) سرطانة البروستات الغدية
(12)	الشكل (3) أماكن سرطان البروستات
(14)	الشكل (4) تصنيف TNM مع سرطان البروستات
(15)	الشكل (5) تصنيف غليسون مع سرطان البروستات
(16)	الشكل (6) المس الشرجي لتحري مع سرطان البروستات
(18)	الشكل (7) أنواع PSA
(19)	الشكل (8) PSA Velocity
(19)	الشكل (9) PSA Density
(20)	الشكل (10) صورة إيكو لغدة بروستات طبيعية
(20)	الشكل (11) صورة إيكو لسرطان بروستات
(21)	الشكل (12) موجودات سرطان البروستات بالإيكو
(22)	الشكل (13) الخزعة الموجهة بسرطان البروستات
(23)	الشكل (14) تطور عدد عينات خزعة سرطان البروستات
(26)	الشكل (15) تطور أدوية سرطان البروستات
(28)	الشكل (16) المحور الوطائي النخامي القندي

(29)	الشكل (17) مستقلبات التستوستيرون
(31)	الشكل (18) تراجع مستوى التستوستيرون بعد الضهي
(35)	الشكل (19) آلية عمل LHRH-analogs
(36)	الشكل (20) أشيع مشابهاة ومضاهات GNRH
(38)	الشكل (21) أشيع مضادات الأندروجين
(39)	الشكل (22) أشيع الأدوية والمشاركات الدوائية في سرطان البروستات
(41)	الشكل (23) المتلازمة الاستقلابية
(42)	الشكل (24) آلية التثدي مع سرطان البروستات
(43)	الشكل (25) آلية فقر الدم مع سرطان البروستات
(44)	الشكل (26) آلية الأمراض القلبية الوعائية مع سرطان البروستات
(45)	الشكل (27) أشيع التأثيرات الجهازية مع سرطان البروستات
(54)	الشكل (28) توزع العينة حسب المجموعات
(56)	الشكل (29) توزع المرضى حسب العمر
(58)	الشكل (30) توزع المرضى حسب قيمة PSA قبل العلاج
(60)	الشكل (31) توزع المرضى حسب قيمة التستوستيرون قبل العلاج
(61)	الشكل (32) توزع المرضى حسب المس الشرجي
(62)	الشكل (33) توزع المرضى حسب الآلام العظمية
(63)	الشكل (34) توزع المرضى حسب المس الشرجي
(64)	الشكل (35) توزع المرضى حسب نسبة البقيا بدون أورام

تأثير الحصار الاندروجيني المشترك بتطبيق الاختصاص الجراحي ومضادات الاندروجين عند مرضى سرطان البروستات
المتقدم - دراسة مقارنة

(66)	الشكل (36) نسبة المرضى مع $PSA \geq 4$ نانوغرام/مل
(68)	الشكل (37) نسبة المرضى مع التيستوستيرون ≥ 50 نانوغرام/دل

قائمة الجداول

الصفحة	الجدول
(55)	الجدول (1) توزيع المرضى حسب العمر
(57)	الجدول (2) توزيع المرضى حسب قيمة PSA قبل العلاج
(59)	الجدول (3) توزيع المرضى حسب قيمة التستوستيرون قبل العلاج
(65)	الجدول (4) توزيع المرضى حسب قيمة PSA بعد العلاج
(67)	الجدول (5) توزيع المرضى حسب قيمة التستوستيرون بعد العلاج
(74)	الجدول (6) نتائج الدراسات العالمية المشابهة

قائمة المصطلحات

PSA	Prostate Specific Antigen
DRE	Digtal Rectal Examination
CAT-scan	Computerized Axial Tomography scan
US	Ultrasound
TRUS	Transrectal Ultrasound
TURB	Transurethral Resection of the Bladder Tumor
MAB	Maxiaml Androgen Blockade
MRI	Magnetic Resonance Imaging
CT	Computed Tomography

-الملخص-

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة لمعرفة الإنذار والعلاج الهرموني الأمثل لسرطان البروستات المتقدم.

مواد البحث وطرائقه: دراسة حشدية تراجمية أجريت بين نيسان 2018 ونيسان 2022، وشملت ٥٠ مريضاً مصاباً بسرطان البروستات متقدم مع نقائل عظمية. تم دراسة نوع العلاج ومستوى المستضد النوعي للبروستات والتستوستيرون والبقيا بدون ورم، ثم تم جمع البيانات وتحليلها إحصائياً.

النتائج: كان متوسط قيمة PSA قبل العلاج في مجموعة العلاج الجراحي 47.1 نانوغرام/مل، وفي مجموعة العلاج المشارك 49.3 نانوغرام/مل ($P \text{ Value} = 0.23$). كان متوسط قيمة التستوستيرون قبل العلاج في مجموعة العلاج الجراحي 1317.2 نانوغرام/دل، وفي مجموعة العلاج المشارك 1339.7 نانوغرام/دل ($P \text{ Value} = 0.19$). كان المس الشرجي طبيعي في 26% من المرضى، وكانت الآلام العظمية موجودة عند 26%، وتم التشخيص باستخدام الخزعة الموجهة بالإيكو عبر الشرج في 82%. كانت نسبة البقايا بدون أورام لسنتين من المتابعة في مجموعة العلاج الجراحي 36%، وفي مجموعة العلاج المشارك 44% ($P \text{ Value} = 0.03$). كانت نسبة المرضى الذين لديهم PSA 1 نانوغرام/مل أو أقل بعد سنتين في مجموعة العلاج الجراحي 64%، وفي مجموعة العلاج المشارك 72% ($P \text{ Value} = 0.04$). كانت نسبة المرضى الذين لديهم التستوستيرون 50 نانوغرام/دل أو أقل بعد سنتين في مجموعة العلاج الجراحي 76%، وفي مجموعة العلاج المشارك 84% ($P \text{ Value} = 0.03$).

الاستنتاجات: وجدنا أن المدة الخالية من الورم أفضل في مجموعة العلاج المشارك وكان هذا الفرق هام إحصائياً، ووجدنا أيضاً أن تحسن PSA بعد العلاج وتحسن التستوستيرون بعد العلاج أفضل في مجموعة العلاج المشارك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

الكلمات المفتاحية: سرطان البروستات، العلاج الجراحي، العلاج المشارك، مستوى المستضد النوعي للبروستات، التستوستيرون، البقايا بدون ورم.

متن البحث

الإطار العام للبحث

1.المقدمة:

يعتبر سرطان البروستات حاليا من أهم المشاكل الطبية التي تواجه الرجال حيث يشخص حوالي 2.6 مليون حالة جديدة كل سنة في الاتحاد الاوربي وهو يشكل حوالي 11 % من مجموع السرطانات هناك. [1]

بشكل عام يشكل سرطان البروستات 11.5 % من مجموع سرطانات الرجال و 6 % من أسباب وفيات الرجال بسبب السرطان.[2]

سرطان البروستات هو اكثر الخباثات حساسية على الهرمونات فلذلك أي معالجة موجهة للهرمونات يجب ان تراعي وجود مصدرين للاندروجين المغذي لسرطان البروستات، الأول هو التستوستيرون من منشأ خصوي و الثاني هو التستوستيرون والديهيدروتستوسترون (DHT) من منشأ كظري.[2]

ادت معايرة المستضد الموثي النوعي PSA(Prostate Specific Antigen) إلى تزايد نسبة الكشف المبكر عن سرطان الموثة , وأصبحت نسبة السرطانات المكتشفة غير المحسوسة بالمس الشرجي في البلدان المتقدمة 75 % والتي تصنف T1c وذلك بفضل الاستخدام الواسع لل PSA على العكس من البلدان النامية والتي ما زالت معايرة PSA بشكل روتيني وخاصة عند الرجال فوق الخمسين أو الذين يراجعون بسبب الاعراض البولية السفلية LUTS(Lower urinary Tract Symptoms) غير شائعة.[3]

وبالتالي هذا أدى الى زيادة نسبة اكتشاف سرطان البروستات بشكل متأخر وزيادة نسبة مرضى سرطان البروستات المتقدم وما يرافقه من عواقب أخرى من استسقاء كلوي وآلام عظمية واسر بولي واعراض نقائلية أخرى يمكن تفاديها بالكشف المبكر او تأجيلها وتخفيف شدتها في حال

الكشف المتأخر مما يطرح أهمية هذا البحث من اجل تحديد الطريقة المثلى للتعامل مع هؤلاء المرضى.[4]

وكما نعلم فإن الخطوة الأولى لتشخيص سرطان البروستات نسيجيا تكون بالخزعة الموجهة بالإيكو عبر الشرج (Biopsy (Trans-Rectal Ultrasound (TRUS). [5]
من الطرق المتبعة لتدبير مرضى سرطان البروستات المتقدم الاخصاء الجراحي والعلاج الهرموني. [5]

نركز في دراستنا على سرطان البروستات المتقدم لذلك وجب تعريفه وهو سرطان البروستات المثبت بالخزعة النسيجية مع وجود انتشار بعيد (نقائلي) (M1 , N1). [6]
عند الوصول الى مستويات التستوستيرون المنخفضة بعد الاخصاء الجراحي تزداد حدثية الموت الخلوي المبرمج Apoptosis للخلايا البروستاتية لدى هؤلاء المرضى مما يؤدي لتنشيط نمو الورم وتراجعها. [7-9]

بالرغم من الانتشار الهام لسرطان البروستات في الجمهورية العربية السورية إلا أنه لا توجد دراسات كافية لدينا توضح النسبة الحقيقية لهذا الانتشار أو دراسات أخرى تبين افضلية طرق العلاج المتبعة للتعامل مع مرضى سرطان البروستات (في دراستنا المتقدم تحديداً).
تقدم الدراسة تحليلاً إحصائياً لحالات سرطان البروستات المتقدم، وتساعد نتائج البحث على سد ثغرة علمية هامة فيما يخص اختيار التدبير الأمثل عند هؤلاء المرضى، وانعكاس ذلك على نوعية حياة أفضل ونسبة أقل من المراضة والوفيات.

2. بعض الدراسات السابقة:

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة <Onozawa et al> (١٠) في جامعة Chiba الدولية في اليابان عام ٢٠١٨ على ١٣٧٧٤ مريض سرطان بروستات.

كانت نسبة المرضى فوق ٨٠ سنة ٢١,٦٪. تم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة الضهي باستخدام علاج واحد (سواء جراحي أو بدواء واحد فقط) وشملت ٥٣٩٥ مريضاً، ومجموعة حصر الأندروجين باستخدام العلاج المشترك وشملت ٨٣٧٩ مريضاً. كانت نسبة المرضى بدون ورم بعد ٥ سنوات: ٦٥,٦٪ في مجموعة العلاج المشترك، و ٥٩,٦٪ في مجموعة العلاج الوحيد. وجدت أن المدة الخالية من الورم أفضل في مجموعة العلاج المشترك، وكان هذا الفرق هام إحصائياً في كل المجموعات الفرعية عدا المجموعات عالية الخطر (PSA أكبر من ٥٠٠ نانوغرام/مل، T4، N1، M1، عالي الخطورة بتصنيف J-CAPRA)

وأجرى أيضاً **Eisenberger et al** (١١) دراسة في أمريكا عام ١٩٩٨. شملت ١٣٨٧ مريض سرطان بروتستات، وكان متوسط العمر ٧٠,٢٥ سنة. تم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة الضهي باستخدام الجراحة فقط وشملت ٦٨٧ مريضاً، ومجموعة حصر الأندروجين باستخدام الجراحة مع flutamide وشملت ٧٠٠ مريض. متوسط الفترة الخالية من الورم بعد متابعة ل ٥ سنوات : ٢٠,٤ شهر في مجموعة العلاج المشترك، ١٨,٦ شهر في مجموعة العلاج الوحيد. لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة البقيا بين المجموعتين، ووجدت أن تحسن PSA بعد العلاج أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

كما أجرى **Dijkman et al** (١٢) دراسة في مشفى Nijmegen الجامعي في هولندا عام ١٩٩٧. شملت ٤٥٧ مريض سرطان بروتستات متقدم، تم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة الضهي باستخدام الجراحة فقط وشملت ٢٣٢ مريضاً، ومجموعة حصر الأندروجين باستخدام الجراحة مع nilutamide وشملت ٢٢٥ مريض. كانت نسبة المرضى بدون ورم بعد ٥ سنوات: ٢٠٪ في مجموعة العلاج المشترك، و ١٢٪ في مجموعة العلاج الوحيد. وجدت أن المدة الخالية من الورم أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هام إحصائياً، ووجدت أن تحسن PSA بعد العلاج أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

وأجرى كذلك **Samson et al** (١٣) دراسة في أمريكا عام ٢٠٠٢، وهي مراجعة منهجية Systematic Review للدراسات العالمية المشابهة. شملت ٦٨٧١ مريض سرطان بروتستات.

وجدت أن المدة الخالية من الورم بعد ٥ سنوات أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هام إحصائياً، بينما لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة مجموعتي العلاج للمرضى منخفضي الخطورة.

3. مشكلة البحث:

تحديد التدبير الأمثل في تدبير مرضى سرطان البروستات المتقدم (وذلك مع الربط بمستويات التستوسترون وال PSA المصلين) وتأثير الحصر الاندروجيني الجزئي او الكامل والتي لاتزال تشكل مثار نقاش، ودراسة نتائج واختلاطات هذا العلاج ومقارنته مع الدراسات والنتائج العالمية.

4. هدف البحث:

تحديد التدبير الأمثل في تدبير مرضى سرطان البروستات المتقدم

5. أهمية البحث:

يقوم البحث على دراسة الخطط العلاجية المتبعة في تدبير مرضى سرطان البروستات المتقدم في مشافي جامعة دمشق والمقارنة بين نتائج استئصال الخصيتين لوحده او بمشاركته بالعلاج الهرموني بمضادات الاندروجين. يعتمد البحث على دراسة تراجعية تشمل مجموعة المرضى المقبولين في شعب الجراحة البولية في المشافي التابعة لجامعة دمشق (مستشفى المواساة الجامعي، مستشفى الأسد الجامعي، مشفى البيروني الجامعي) بين نيسان عام 2018 ونيسان عام 2020.

6. مسوغات البحث:

معرفة التدبير الأمثل في تدبير مرضى سرطان البروستات المتقدم.

7.محددات البحث:

إن صغر العينة المدروسة يعتبر من المحددات للوصول للمقياس المثالي، وكذلك قصر فترة المتابعة.

8.حدود البحث:

الحد البشري: مرضى سرطان البروستات بالمراحل المتقدمة فقط

الحد الزمني: حتى تاريخ 1/4/2022 فقط.

الحد المكاني: مشفى المواساة ومشفى الأسد ومشفى البيروني الجامعية في دمشق.

9.منهج البحث وأدواته:

- دراسة حشدية تراجعية (Retrospective Cohort Study) تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى المواساة الجامعي - مشفى الأسد الجامعي - مشفى البيروني الجامعي) في الفترة الممتدة بين (2018\4 - 2022\4)م و الذين لديهم سرطان بروتات متقدم والمجرى لهم عمل جراحي باستئصال الخصيتين فقط او باستئصال الخصيتين مع استخدام مضاد الاندروجين ودراسة النتائج والاختلاطات الحاصلة ونسبة حدوث كل منها تبعا للطريقة المعتمدة. يتحدث الجزء النظري عن سرطان البروستات من حيث شيوعه ، وعوامل الخطر المؤهبة له، وتشخيص، وتصنيفه، وعلاجه.

بينما بالنسبة للجزء العملي من الدراسة قمنا بدراسة العينة، ثم مناقشة النتائج ومقارنتها مع الدراسات

العالمية ووضع الاستنتاجات والتوصيات المناسبة.

الجزء الأول

الدراسة النظرية

الفصل الأول

سرطان البروستات

أولاً: مقدمة:

يُعتبر سرطان البروستات من أشيع السرطانات عند الرجال، حيث يشكّل السبب الثاني للوفيات الناتجة عن السرطان، وباعتبار أنّ الوفاة تنتج عن الداء في مراحله المتقدمة، فإن معظم العلاجات الدوائية تركز على المرض في هذه المرحلة. (14-16)

وبالرغم من نجاح الدول الصناعية في وضع آلية فعالة لكشف المرض في مراحله المبكرة وبالتالي علاجه علاجاً شافياً فإن سرطان البروستات لدينا ما يزال يُشخص في مراحله المتقدمة في أغلب الحالات وهذا يجعل من العلاج الهرموني الأساس بالنسبة لعلاج سرطان البروستات في بلادنا. ومع أن العلاج الهرموني لسرطان البروستات قد بدأ منذ فترة طويلة والدراسات التي أجريت حوله كثيرة ومتعددة، ما زالت الاختلافات بينها حول الاستراتيجية الأفضل مستمرة. وهذا ما دفعنا لدراسة هذا الموضوع. (17)

إن هدف دراستنا هو المقارنة بين الضمعي الجراحي والضمعي الدوائي وذلك عند مرضى سرطان البروستات المنتشر للعظام. حيث تمت متابعة تغير أرقام الـ PSA , تطوّر الأعراض, وتغيّر نوعية الحياة. ثم تمت مقارنة النتائج بين طريقتي العلاج لمعرفة أفضلية أحدهما على الأخرى وبالتالي وضع التوصيات لاختيار طريقة العلاج المناسبة.

ثانياً: الوبائيات (Epidemiology):

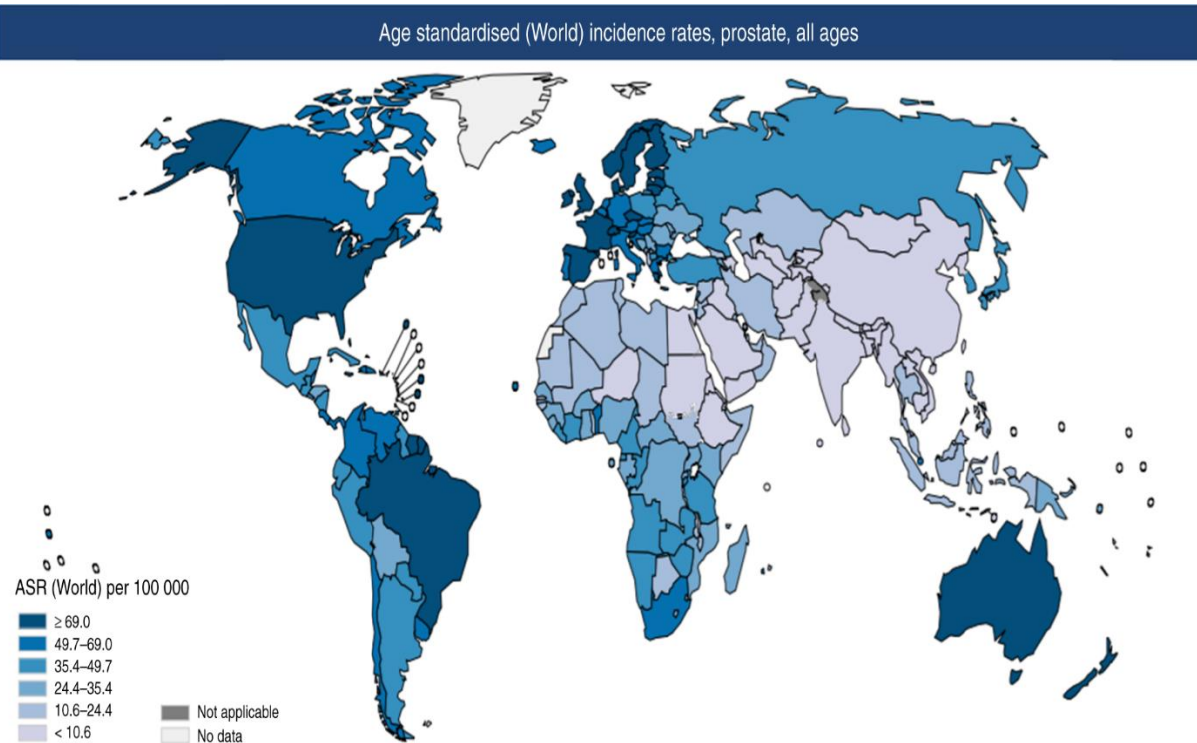
يزداد حدوث سرطان البروستات مع التقدم بالعمر، حيث تُشخص أكثر من 70% من الحالات بعد عمر 65 سنة، (18) ويعتقد أنه يشبه سرطان الثدي عند النساء لأن كليهما يعتمدان على الهرمونات ويزداد حدوثهما مع التقدم بالسن. تم تحديد الكثير من عوامل الخطوة مثل العمر، العرق، الوراثة، التدخين، الحمية وغيرها. (19)

ومن الجدير بالذكر أن إحصائيات الدول الغربية تختلف عما يوجد لدينا، حيث أن سرطان البروستات هو الأشيع لديهم، بينما إذا عدنا الى إحصائية عام 2009 في مشفى البيروني الجامعي نجد أن عدد المرضى المراجعين بشكوى سرطان المثانة قد بلغ 333 مريضاً بينما بلغ عدد مرضى المراجعين لعلاج السرطان البروستات 222 مريضاً. ربما يفسر ذلك بثلاثة أمور:

الأول: متوسط الأعمار في الدول الغربية أعلى مما هو موجود لدينا.

الثاني: الحمية الغنية باللحوم الحيوانية في الدول الصناعية والتي يُعتقد بدورها المسرطن.

الثالث: عدم وجود برنامج فعال يضمن تشخيص المرض عند الكثيرين ممن يحملونه. (20,21)



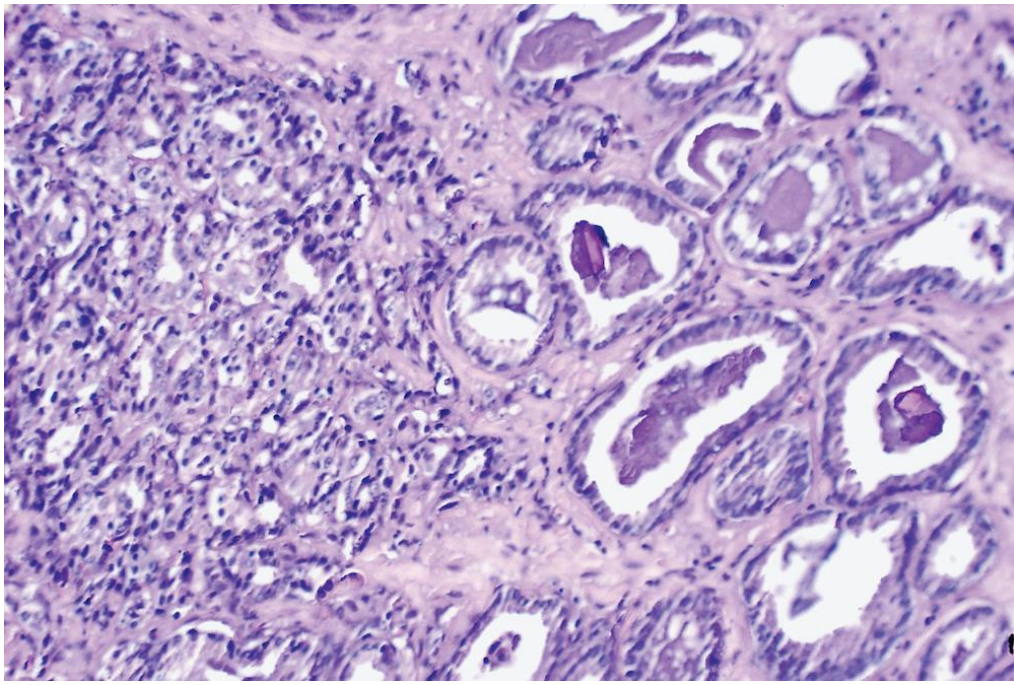
الشكل (1) انتشار سرطان البروستات حول العالم (18)

ثالثاً: السببيات (Etiology):

رغم الدراسات الكثيرة حول المورثات الورمية والمورثات الكابحة للورم, وحول عامل النمو الظهاري (EGF) وعامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) فإن دورها في تطوير العلاج الهرموني لسرطان البروستات المنتقل المعتمد على الهرمون ما زال محدوداً ببعض الدراسات, فمثلاً دواء الثاليدوميد (Thalidomide) وهو دواء مثبط لتشكل الأوعية ويستخدم في علاج مرض الجذام (Leprosy), (22) تمت مشاركته مع مركبات LHRH-agonists وقد تبين أن المشاركة أفضل من استخدام الأخير لوحده. توجد المورثة المسؤولة عن حدوث سرطان البروستات على الصبغي الأول مما يؤهب له أيضاً غياب المورثات الكابحة للورم الموجودة على الصبغيات 8-10-13-16-17-18-23.

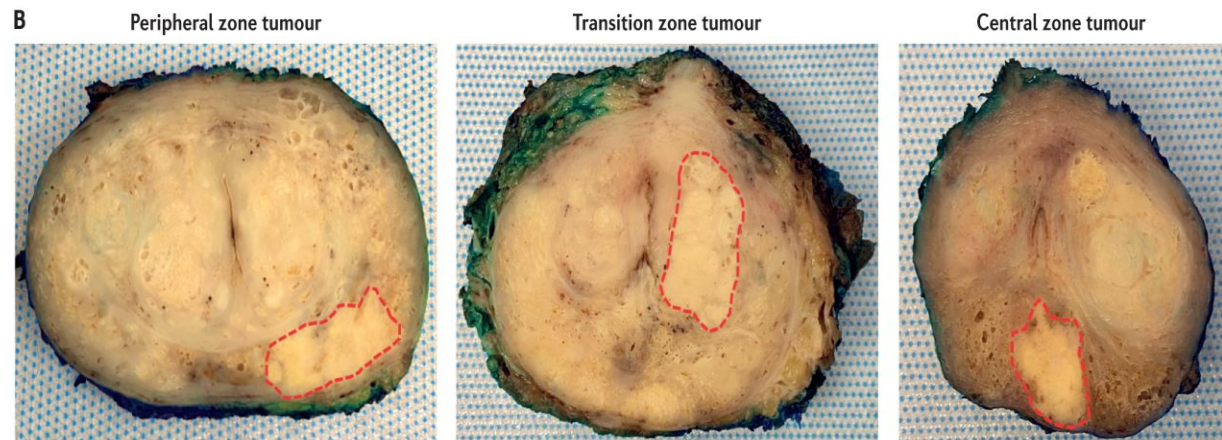
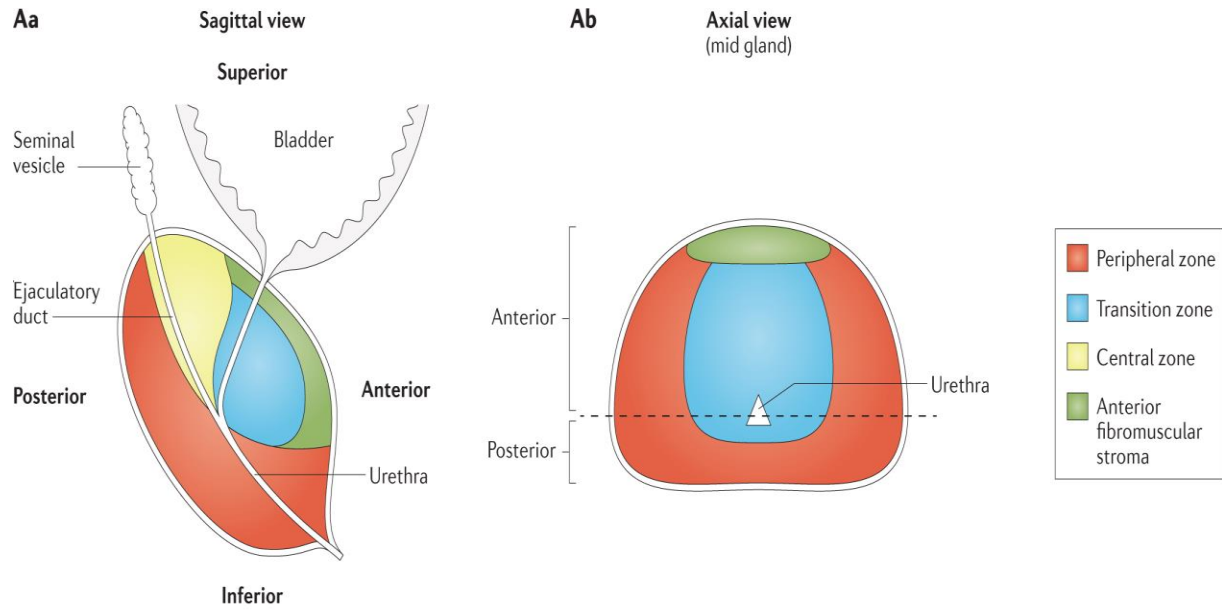
رابعاً: التشريح المرضي (Pathology):

إنّ 95% من سرطان البروستات هي من النوع الغدي، 5% الباقية معظمها TCC وما تبقى هو سرطان صغير الخلايا. PIN : هو طليعة لسرطان بروتستات غازي (24).
إذا قسمنا البروستات الى ثلاث مناطق وهي المنطقة المركزية والانتقالية والمحيطية، فإن
سرطان البروستات يتوزع كما يلي:
70% في المنطقة المحيطية، 20% في الانتقالية، و 10% في المركزية (25).



الشكل (2) سرطانة البروستات الغدية (24)

تأثير الحصار الاندروجيني المشترك بتطبيق الاخصاء الجراحي ومضادات الاندروجين عند مرضى سرطان البروستات
المتقدم - دراسة مقارنة



الشكل (3) أماكن سرطان البروستات (25)

خامساً: التصنيف (Classification):

5-1- تصنيف (TNM):

T1: ورم غير مجسوس سريرياً ولا مشخص شعاعياً ولكن اكتشف صدفة أثناء تجريف البروستات أو أثناء استئصال البروستات حيث نميز ما يلي:

- T1a: شوهد بالدراسة أن أقل من 5% من النسيج الموثي المستأصل يحوي بؤر سرطانية.
- T1b: أكثر من 5% من النسيج الموثي يحوي بؤر سرطانية.
- T1c: ورم محدد يكشف فقط بارتفاع قيم PSA بينما المس الشرجي طبيعي، الإيكو عبر الشرج (TRUS) طبيعي.

T2: ورم محدد ضمن المحفظة الموثية ونميز حالتين:

- T2a: ورم بجهة واحدة (فص واحد).
- T2b: ورم يشمل الفصين.

T3: ورم يخترق محفظة البروستات وبالتالي العلاج الشافي غير ممكن ونميز:

- T3a: اختراق للمحفظة بجانب واحد.
- T3b: اختراق للمحفظة بالجانبين.
- T3c: تجاوز المحفظة الى الحويصل المنوي.

T4: ورم ينتشر للأعضاء المجاورة ونميز الحالتين:

- T4a: ورم ينتقل الى عنق المثانة أو معصرة الإحليل أو المستقيم.
- T4b: ورم يغزو العضلة رافعة الشرج و يصل الى جدار الحوض.

N0: لا يوجد انتقال للعقد اللمفاوية.

N1: يوج انتقال إلى العقد اللمفاوية الناحية.

M0: لا يوجد انتقالات بعيدة.

- M1a: يوجد انتقالات إلى العقد اللمفاوية غير الناحية.
- M1b: يوجد انتقال إلى العظام.
- M1c: يوجد انتقال إلى مناطق أخرى. (27,26)

Tumor	
T0	No evidence primary tumor
T1	Not detectable on DRE/imaging
T1 a/b	Incidental finding in specimen resected for another reason
T1c	Detected on biopsy for raised PSA
T2	Detectable on DRE/imaging, confined to prostate
T2a	In < one half of one lobe of prostate
T2b	In > one half of one lobe of prostate
T2c	In both lobes of prostate
T3	Spread outside prostate
T3a	Spread to prostate capsule
T3b	Spread to seminal vesicles
T4	Spread to local structures
Nodes	
N0	No spread to nodes
N1	Spread to pelvic nodes
Metastases	
M0	No evidence of spread outside the pelvis
M1a	Spread to distant lymph nodes e.g. para-aortic
M1b	Spread to bone
M1c	Visceral spread +/- bone e.g. liver, lungs

الشكل (4) تصنيف TNM مع سرطان البروستات (26)

5-2- تصنيف غليسون:

وضع العالم الأمريكي غليسون هذا التصنيف اعتماداً على حجم الإصابة ودرجة تمايز الخلايا السرطانية، فمن المعلوم أنه كلما زاد حجم الورم وازدادت درجته كان أشد خبثاً وأسوأ إنذاراً. (28,29)

عبرغليسون في دراسته التشريحية المرضية للورم عن وجود نموذجين من الخلايا الشاذة هما:

❖ النموذج النسيجي الأكثر مشاهدة في المقطع المدروس يسمى (النموذج البدئي).

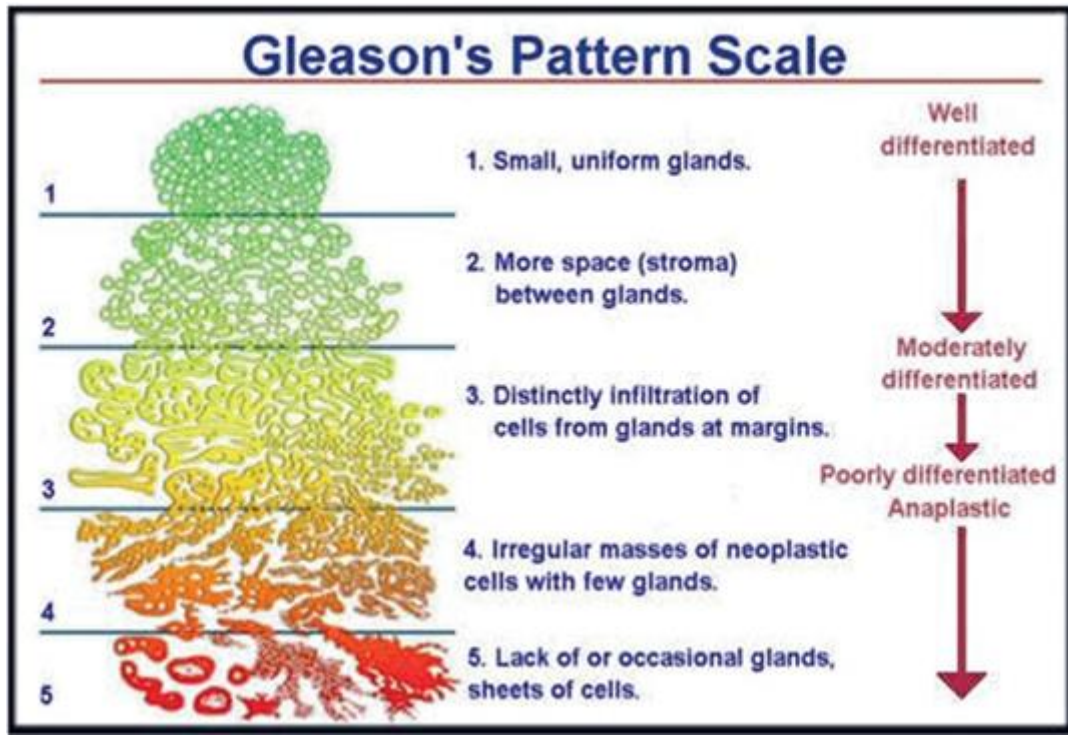
❖ ثاني أكثر نموذج نسيجي مشاهدة في نفس المقطع المدروس يسمى (النموذج الثانوي).

تصنف درجة خبث الورم من 1 إلى 5 لكل نموذج, ويعبر عن درجة خبث كل الورم بجمع رقمي تقييم النموذجين حيث:

- إذا بلغ 2-4 كان الورم جيد التمايز.
- إذا بلغ 5-6 كان الورم متوسط التمايز.
- أما 8-10 فالورم سيئ التمايز.

فائدة تصنيف غليسون:

- له صفة انذارية في تقييم شدة خبث الورم.
- له فائدة في الاستطباب العلاجي (30).



الشكل (5) تصنيف غليسون مع سرطان البروستات (30)

5-3- تصنيف ISUP الحديث:

يعتمد تصنيف Grade (International Society of Urological Pathology) الحديث على تقسيم مرضى سرطان البروستات لدرجات خطورة من 1 وحتى 5 معتمداً على درجة غليسون لخزعة التشريح المرضي وفقاً للجدول التالي :

Grade Group	Gleason Score	Risk
1	3 + 3 = 6	Low risk: the cancer is usually slow growing and less likely to spread
2	3 + 4 = 7	Intermediate favourable risk: the cancer can be moderately likely to spread
3	4 + 3 = 7	Intermediate unfavourable risk: the cancer can be moderately likely to spread
4	4 + 4 = 8	High risk: the cancer can be fast growing and more likely to spread
5	9 or 10	The highest risk: the cancer can be fast growing and most likely to spread

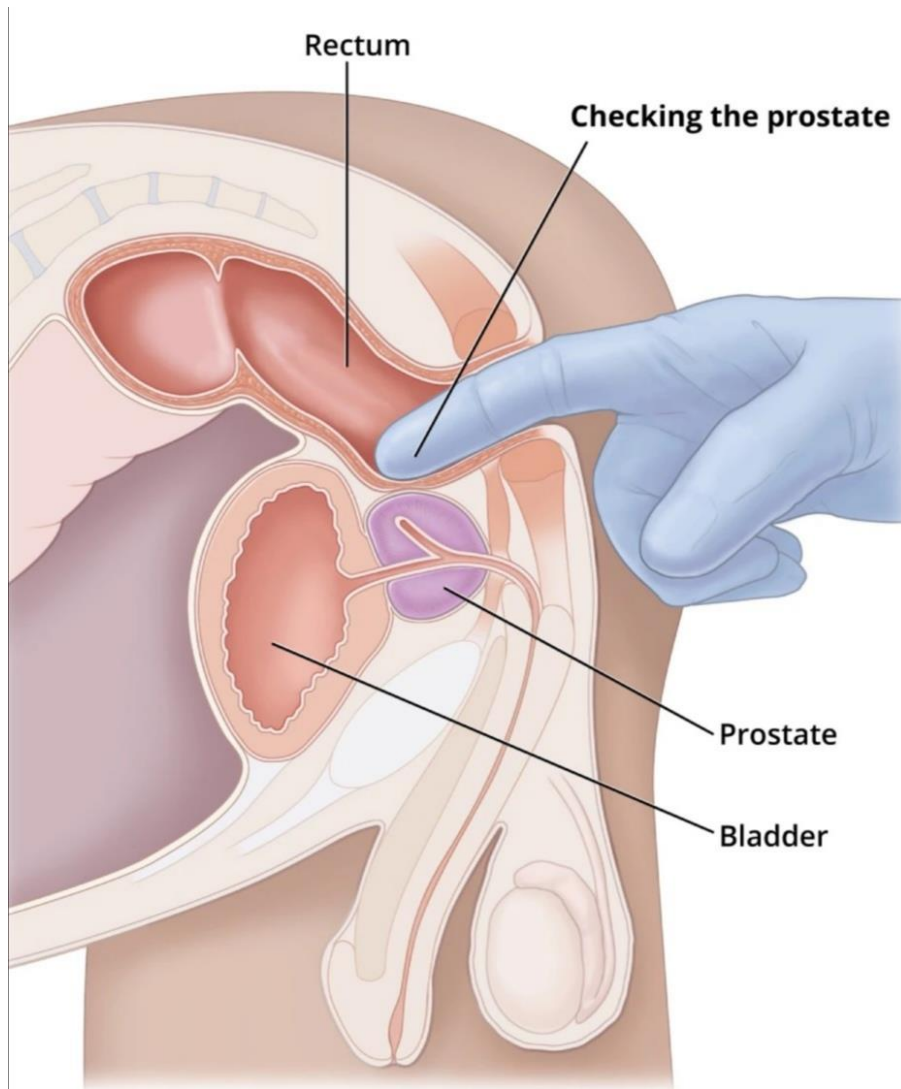
الشكل (5*) تصنيف ISUP لسرطان البروستات

يتميز هذا التصنيف بسهولة استخدامه وتنبؤه بسرعة نمو الورم وانتشاره وفقاً لدرجة التمايز النسيجي. (30)

سادساً: التشخيص (Diagnosis):

6-1- المس الشرجي (DRE):

هأمّ جداً حيث تتوضع البروستات على الوجه الأمامي للمستقيم وبالتالي قد يشعر الفاحص بما يلي: عقدة صغيرة، فص أو فصين كاملين قاسيين، وقد يشعر الفاحص بالورم خارج المحفظة أو كتلة كبيرة مثبتة. أظهرت الدراسات أن ثلث عقد البروستات المجسوسة والمثبتة بالخزعة هي سرطان بروتات بينما يمثل الثلثان الباقيان عقد سليمة غير سرطانية (حصىات، التهاب مزمن، تليف، احتشاء). (31)



الشكل (6) المس الشرجي لتحري مع سرطان البروستات (31)

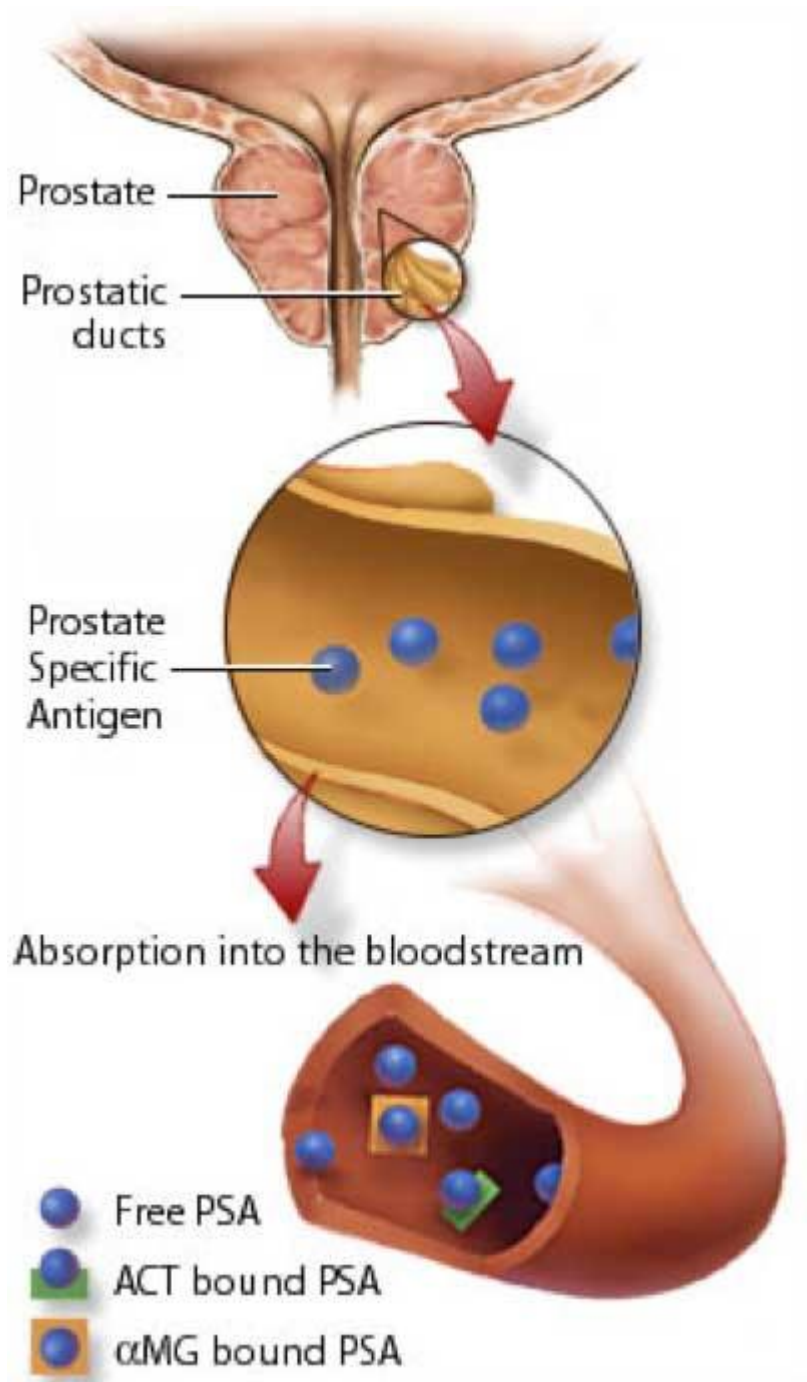
6-2- المستضد البروستاتي النوعي (PSA):

هو غليكو بروتين وزنه 360 دالتون ويفرز من خلايا العنبات الموثية ويقسم الى قسمين:
(a) القسم الأكبر يفرز إلى السائل المنوي وهو هام جداً حيث يعطي الميوعة للسائل المنوي ويحافظ على النطاف.

(b) قسم قليل يخترق الأقية ويذهب للدوران الدموي حيث يتوزع الى ثلاث مجموعات:

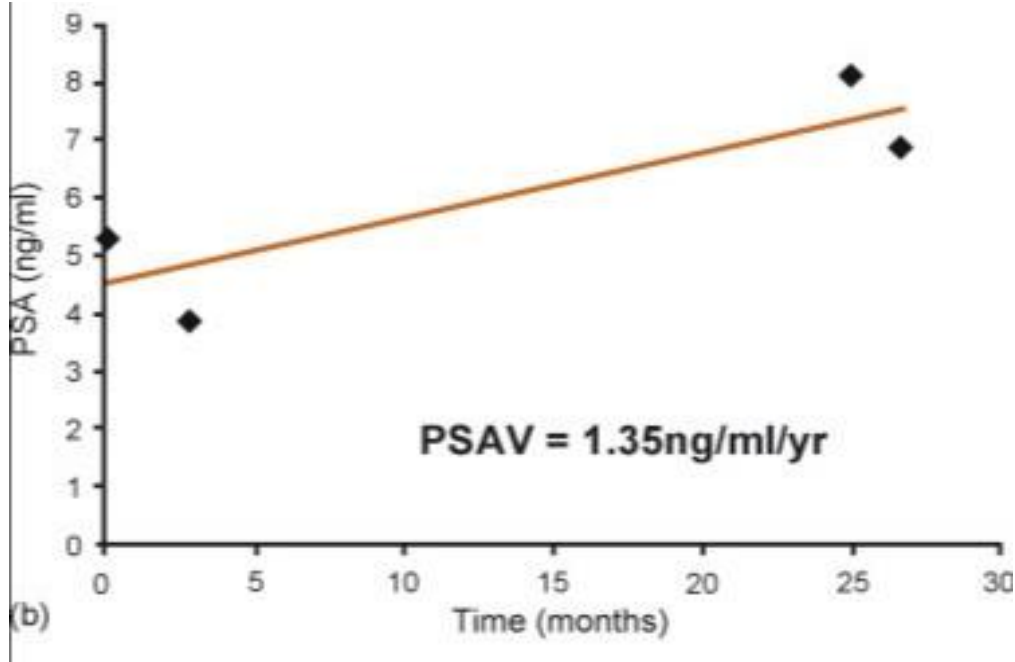
- 90% يرتبط مع ألفا - 1 كيموتريسين.
- قسم يرتبط مع ألفا - 2 ماكروغلوبولين.
- قسم حر لا يرتبط.

يجب التأكيد على أنّ PSA ليس نوعياً لسرطان البروستات خلافاً للاسم حيث قد يكون ارتفاعه كاذباً وعلى العكس شوهدت سرطانات منتشرة في الجسم وكان PSA طبيعي. (33,32)
النسبة الطبيعية لـ PSA في الدم اقل من 4 نانو غرام/مل . إذا كانت قيم PSA تتراوح بين 4-10 نانو غرام/مل فإن ذلك يثير الشبهة بالسرطان، وعندها للتأكد نعاير النسبة (PSA الحر/PSA الكلي) حيث بينت الدراسات أنّ نسب الرجال الذين لديهم سرطان بروتستات تكون 56% إذا كانت النسبة أقل من 10% بينما تكون فقط 8% إذا كانت النسبة أكثر من 25%. (34)



الشكل (7) أنواع PSA (32)

PSA Velocity: هي تغيّر مقدار PSA مع الزمن, حيث يزداد مقدار PSA بشكل طبيعي بمقدار 0.75 نانو غرام/مل كل سنة مع تقدّم العمر عند غير المصابين بالسرطان, وقد يكون ارتفاع هذا الرقم أكثر من ذلك مشعراً للإصابة بالسرطان. (35)



الشكل (8) PSA Velocity (35)

PSA Density: هو تغيّر مقدار PSA نسبةً إلى حجم الغدة, حيث أنّ الكثافة الطبيعية هي 0.12 نانو غرام/مل لكل غرام من الضخامة الموثية السليمة وذلك مقابل أكثر من 0.15 نانو غرام/مل لكل غرام من السرطان الموثي. (36)

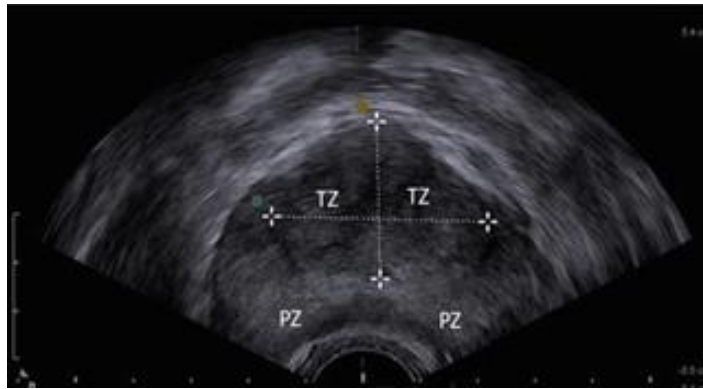
Age (years)	Prostate Volume(PV) (Mean and SD)	Prostate Specific Antigen (PSA) (Median and IQR)	PSA Density (PSAD) (Mean and SD)
40-50	26.33(10.52)	1.08(0.347)	0.12(0.01)
51-60	37.02(12.35)	1.75 (0.3)	0.07(0.01)
61-70	44.0 (12.33)	2.8 (0.4)	0.11(0.02)
71-80	45.2(12.95)	2.6(0.4)	0.13(0.03)
>81	46.6(13.33)	4.3(0.49)	0.11(0.08)

الشكل (9) PSA Density (36)

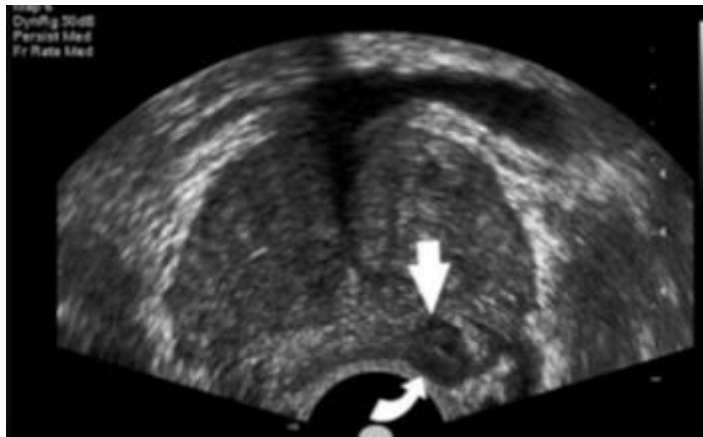
6-3- الإيكو عبر الشرج (TRUS):

هو الفحص الأهم في دراسة مريض سرطان البروستات وذلك للأسباب التالية (37,38):

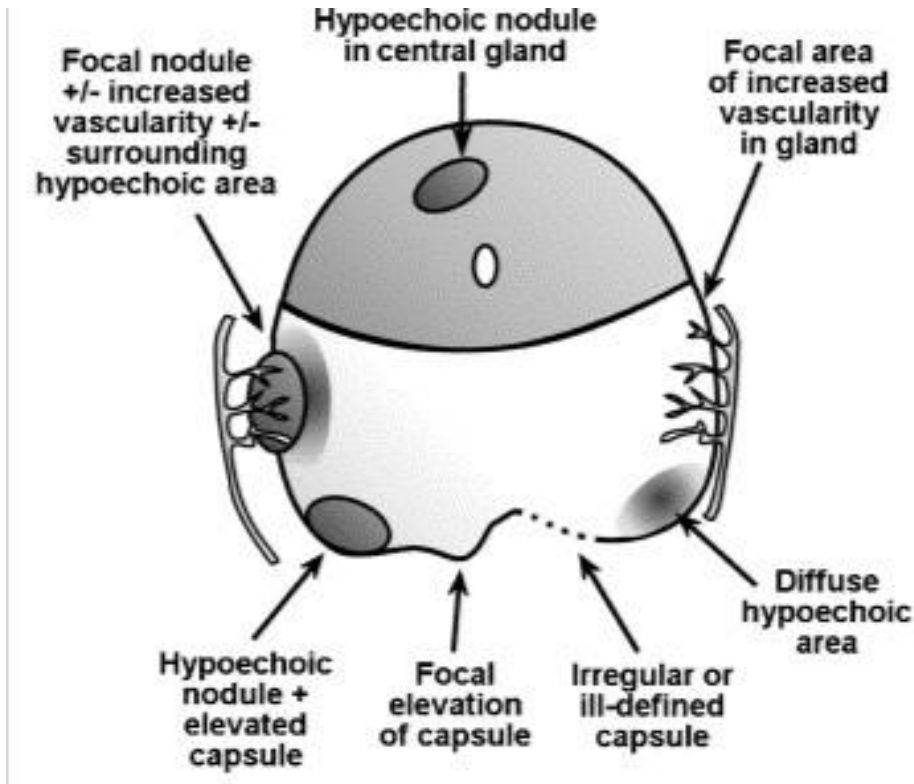
- متوافر وبسيط وغير مكلف للمريض
- قادر على قياس حجم البروستات بشكل كامل وكشف وجود تجانس أو عدم وجوده
- قادر على كشف الارتشاح الموضّع وله دور في تقييم المرحلة أيضاً
- يمكن بواسطته أخذ خزعة بالإبرة الموجهة من المناطق المشبوهة
- نستطيع عبره تطبيق المعالجة القرية و brachytherapy.
-



الشكل (10) صورة إيكو لغدة بروستات طبيعية (37)



الشكل (11) صورة إيكو لسرطان بروستات (37)

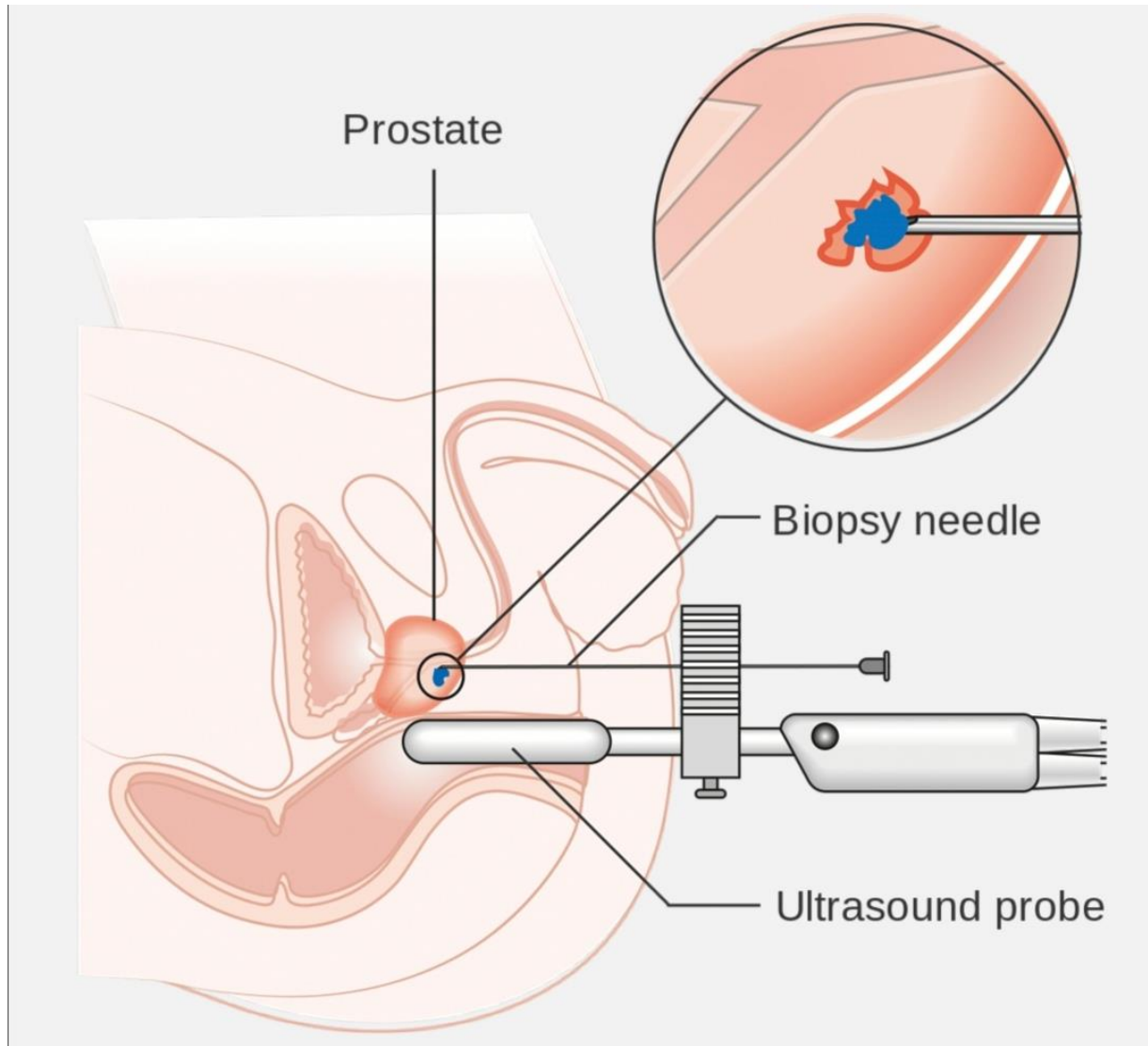


الشكل (12) موجودات سرطان البروستات بالايكو (37)

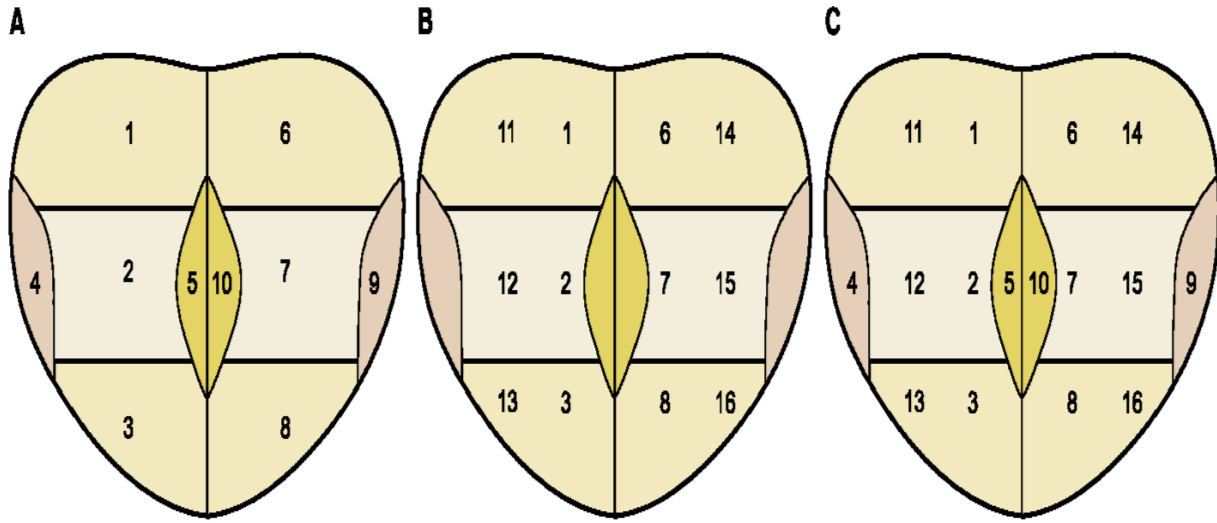
4-6- الخزعة (Biopsy):

يتم اجراء خزعة البروستات عادة عن طريق الشرج سواء بتوجيه الايكو TRUS او المس الشرجي، كما يمكن اجراءها عبر العجان Perineal Biopsy بتوجيه عبر الايكو. يتم إجراؤها بسبب ارتفاع في قيم PSA أو وجود اشتباه في السرطان من خلال المس الشرجي (DRE). تتم إعادة الخزعة إذا كانت طبيعية واستمر وجود قيم مرتفعة لـ PSA أو إذا وجد ضمن الخزعة atypical small acinar proliferation (ASAP). (39-41)

كانت الخزعة البروستاتية تتضمن ستة عينات فقط وذلك عام 1989 وأدى ذلك إلى ارتفاع نسبة السلبية الكاذبة (30%). ثم تطورت لتصبح أكثر عدداً. حيث خففت زيادة العينات من نسبة السلبية الكاذبة وبالتالي جعلت الحاجة لإعادة الخزعة أقل تواتراً. (42-44)



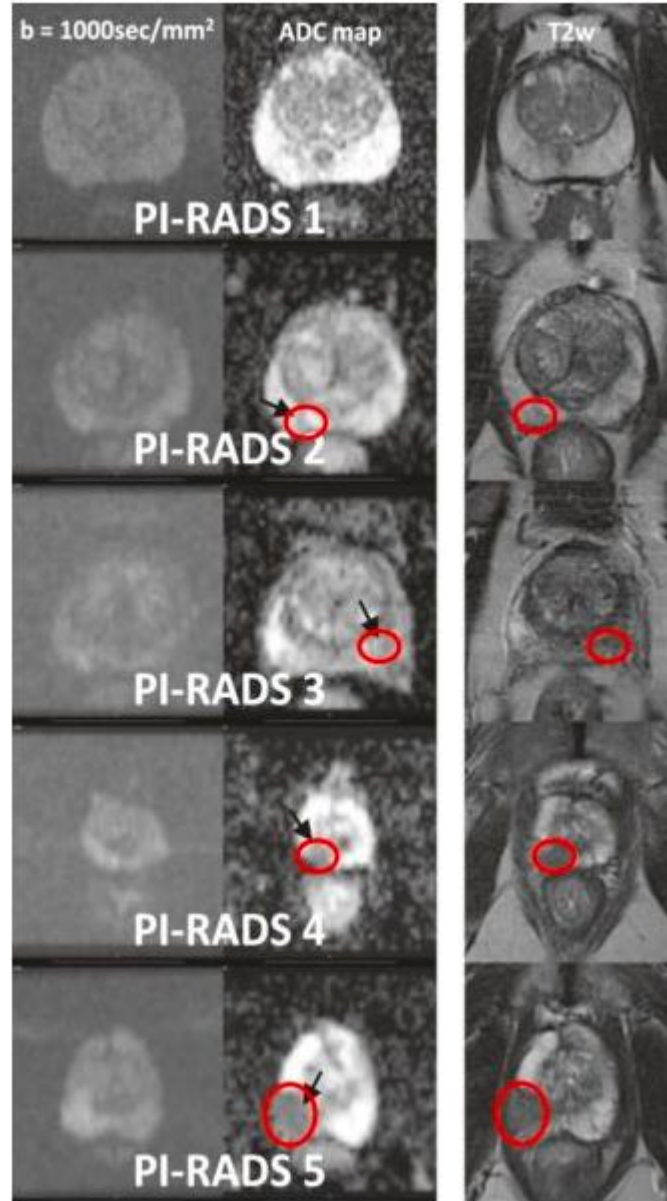
الشكل (13) الخزعة الموجهة بسرطان البروستات (39)



الشكل (14) تطور عدد عينات خزعة سرطان البروستات (44)

5-6- المرنان متعدد المعلومات The multiparametric MRI : (mpMRI)

وهو نمط خاص وحديث لتصوير البروستات بالرنين المغناطيسي , يمتاز باعطاء صورة دقيقة ومفصلة اكثر عن البروستات بالمقارنة مع تصوير الرنين المغناطيسي التقليدي .
قدرة المرنان على كشف سرطان البروستات كانت 93% بالمقارنة مع 48% باستخدام خزعة البروستات الموجهة بالايكو حسب جمعية الصحة الكندية.
تم وضع تصنيف لافات البروستات حسب موجودات mpMRI ويسمى PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting and Data System) الذي يقسم افات البروستات من الأقل شبة بالخبانة ب 1 حتى الأشد شبة ب 5. (44)



الشكل (15) تصنيف PI-RADS لافات البروستات

الفصل الثاني

العلاج الهرموني

لسرطان البروستات

أولاً: لمحة تاريخية:

1-1- تأثير الهرمونات الجنسية على سرطان البروستات:

اكتشف **charies Huggins** التأثير الإيجابي للاندروجين والتأثير السلبي للأستروجين على نمو الخلايا البروستاتية وذلك عام 1941 وقد أصبح هذا الاكتشاف هو الأساس في العلاج الهرموني لسرطان البروستات (Orchiectomy and Oestrogen) وقد نال هذا العالم جائزة نوبل عام 1966 وذلك بسبب العيد الفضي لإنجازه ولبقائه العلاج الوحيد لمدة 25 سنة. (45)

1-2- مركبات LHRH-agonists:

تم اكتشاف مركبات **LHRH-agonists** عام 1971 من قبل **Schally و Guillemin** ولكنها لم تستخدم حتى عام 1980 من قبل **Labrie** واستطاعت خلال سنوات قليلة أن تصبح الخط الأول في العلاج. (47,46)

1-3- حصر الأندورجين الأعظمي Maximal androgen blockade (MAB):

نظراً لأن 5% من التستستيرون يأتي من الكظر، فقد اقترح إضافة مضاد أندروجيني إلى الضهي الجراحي أو إلى مركبات **LHRH-agonists** وذلك لإلغاء عمل هذه النسبة الباقية حيث تم تطبيق هذه الطريقة عام 1982 من قبل **Labrie** ولكن لم تطبق بشكل واسع إلا بعد عام 1989 وذلك بعد دراسة **NCI** من قبل **Crawford**. (49,48)

1-4- العلاج الهرموني المتقطع:

بسبب انتشار المقاومة للعلاج الهرموني بعد فترة من تطبيقه، بالإضافة لرغبة بعض المرضى بالحفاظ على وظائفهم الفيزيائية والجنسية، فقد تم اقتراح تطبيق هذه الطريقة عام 1991 وهي تنتشر بشكل واسع حالياً. (51,50)

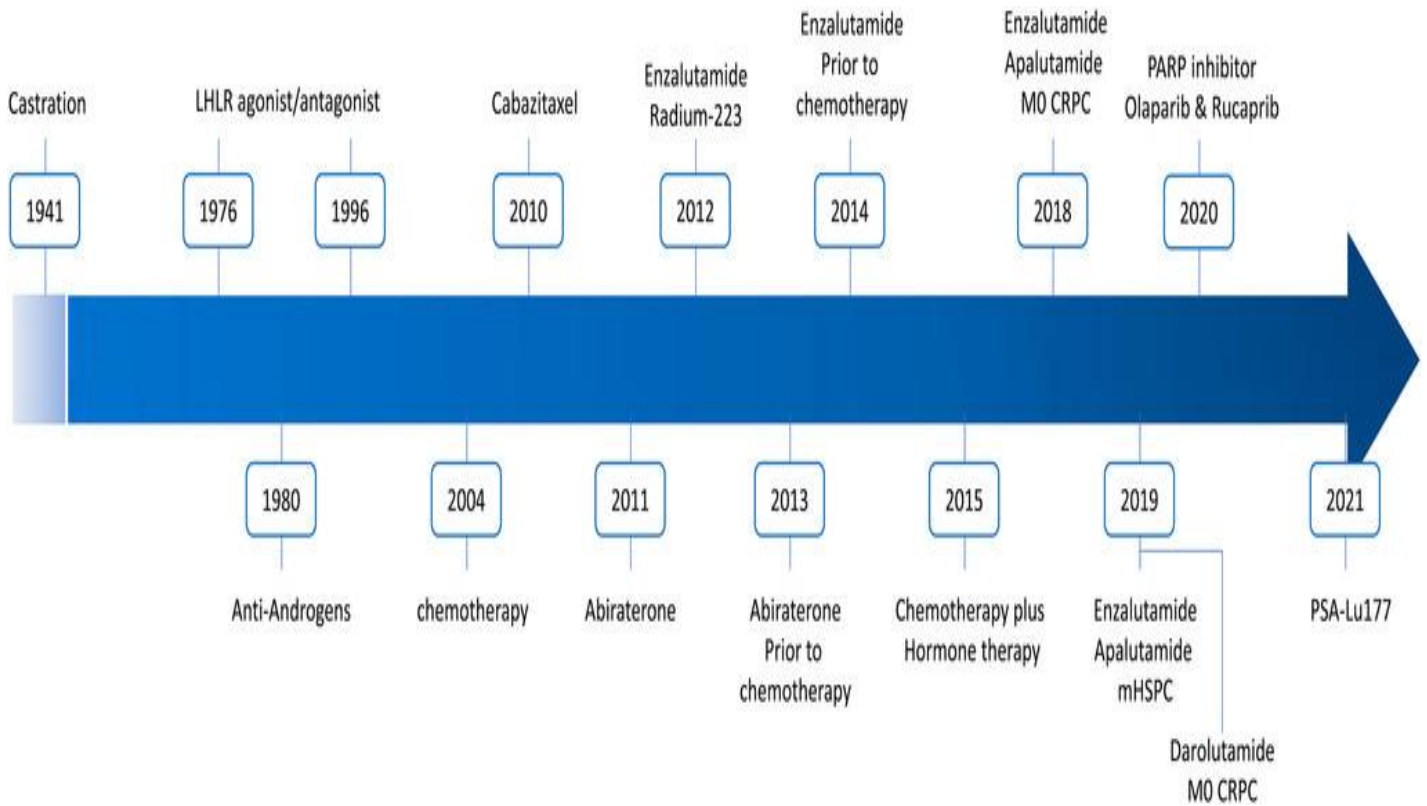
1-5- مركبات LHRH-Antagonists:

تم اكتشاف هذه المركبات عام 2000 ولكن لم يتم تداولها إلا مؤخراً والدراسات حولها مبشرة واعدة بأن تصبح الخط الأول في العلاج.(52)

1-6- مضادات الأندروجين الصافية Pure antiandrogens:

تم اكتشاف اول مركباتها وهو flutamide عام 1967 من قبل Neri وقد استخدمت كعلاج وحيد عام 2003 وذلك عند المرضى الأصغر عمرا والراغبين بالحفاظ على وظائفهم الجنسية. (53,54)

يتضح لنا من خلال ذلك أنّ العلاج الهرموني لسرطان البروستات المتقدم ما زال يعتمد بشكل أساسي على آلية التأثير نفسها للعلاج المكتشف منذ سبعة عقود (Orchiectomy) وكل ما جرى بعد ذلك هو مجرد مناورات لم تقدم أية فائدة إضافية حقيقية تذكر.



الشكل (15) تطور أدوية سرطان البروستات (54)

ثانياً: لمحة فيزيولوجية:

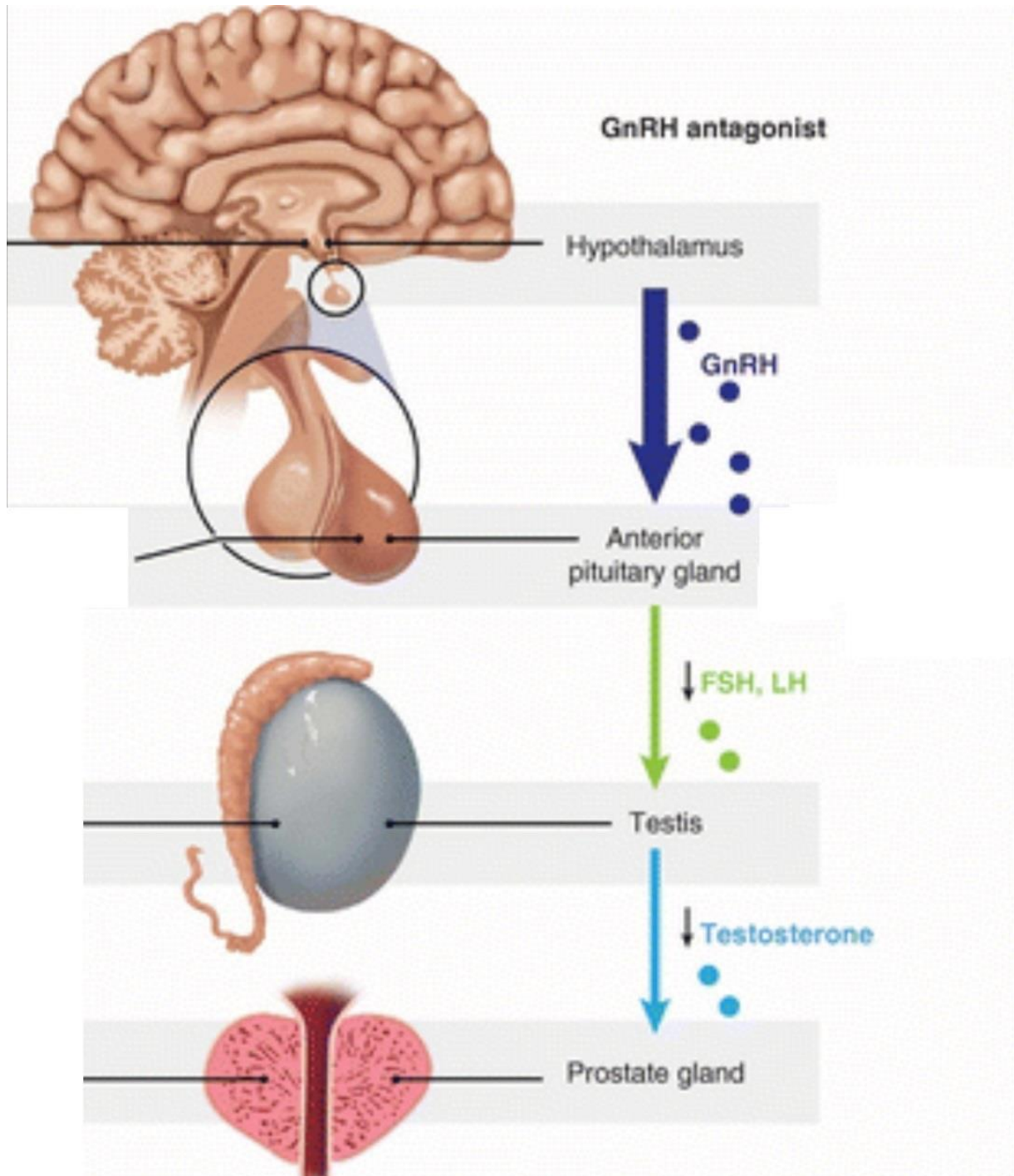
2-1- المحور الوطائي النخامي القندي:

يعتبر التستوستيرون أساسياً لتطوير الخلايا البروستاتية، الطبيعية منها أو السرطانية، ويتم تنظيم إفرازه عن طريق المحور الوطائي النخامي القندي.(55)

الوطاء: يفرز الهرمون المحرر لهرمون القند LHRH والذي يحرض النخامى الأمامية لإفرازها FSH و LH ويتميز هذا الإفراز بالطبيعة النبضانية الضرورية لاستمرار إفراز الهرمونات النخامية.

النخامى: تفرز FSH & LH تحت تأثير LH المحرض الأساسى لإفراز التستوستيرون من الخصية، بينهما يقوم التستوستيرون بتنظيم افراز LH عن طريق التلقيح الراجع السلبي.

الخصية: تفرز التستوستيرون بطريقة نابضة، يكون 2% منه حراً وهو فقط القسم الفعال بينما يكون القسم الباقي مرتبطاً مع الألبومين ومع الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي SHBG.



الشكل (16) المحور الوطائي النخامي القندي (55)

2-2- مستقبلات التستستيرون:

ويستقلب التستستيرون إلى مستقبلين كبيرين هما:

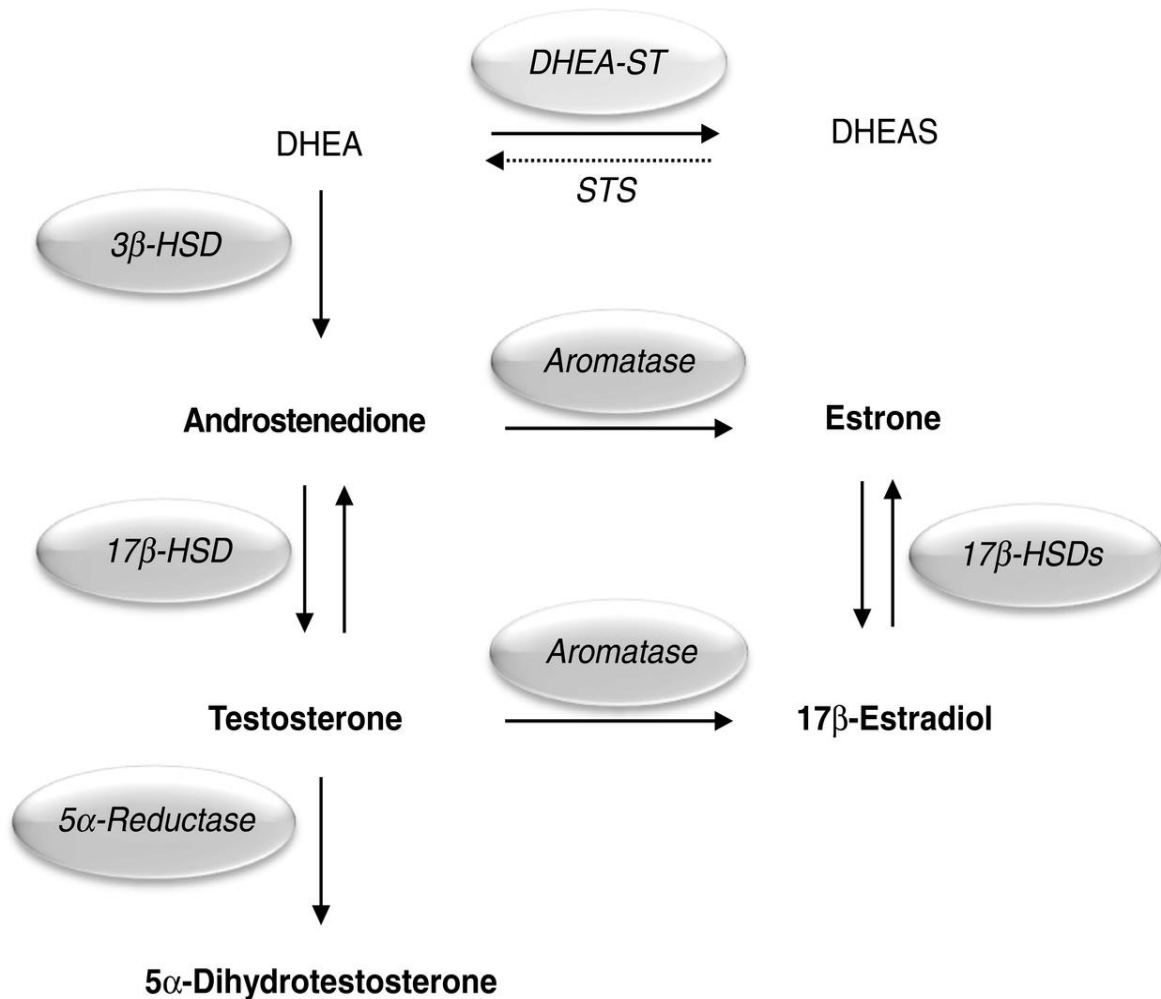
1- ديهيدروتستستيرون DHT وذلك بواسطة إنزيم 5 - ألفا - ريدوكتاز.

2- إستراديول بواسطة الأروماتاز (الخمائر العطرية).

يشكل التستستيرون الخصوي 95% بينما تبقى الكمية الباقية منه من الكظر.

يفرز الكظر الأندروستيديون ودي هيدرو ايبي اندروستيديون، واللذان يمكن أن يتحولا إلى التستستيرون

بواسطة β -17 هيدروكسي ستيروئيد دي هيدروجيناز β -HSD.17 (56-58)



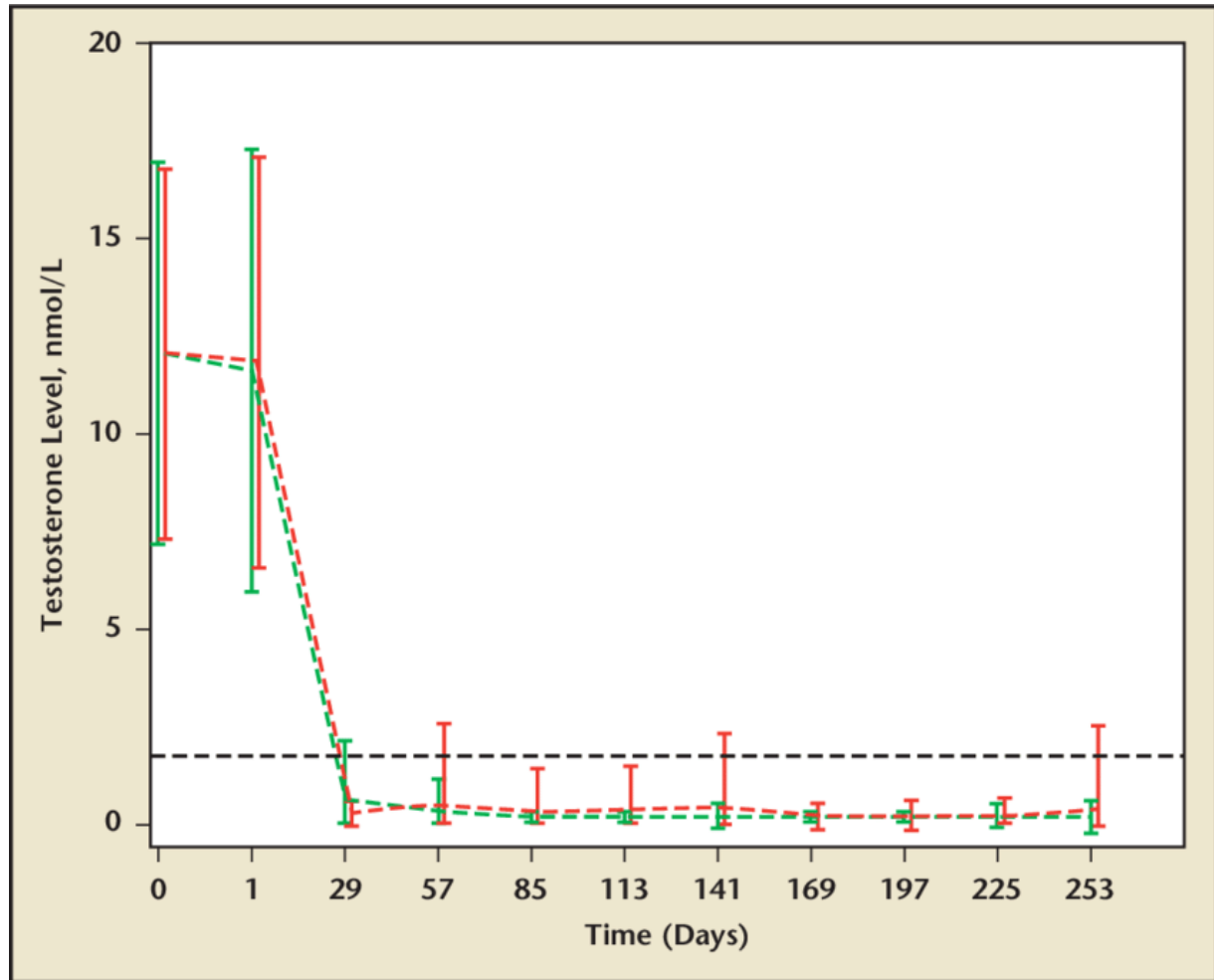
الشكل (17) مستقبلات التستستيرون (56)

2-3- سحب الأندروجين:

أظهرت الدراسات أن سحب الأندروجين يؤدي إلى تراجع بحجم النقائل السرطانية بالتالي تحسين الأعراض (غياب الألم وتخفيف الضغط على النخاع الشوكي).
إن الاستجابة الكاملة للعلاج الهرموني هي اختفاء الأعراض كلياً مع علامات مخبرية طبيعية وهي نادرة وتشكل 5-10% فقط.

2-4- مستويات الضهي:

يبلغ تركيز التستوستيرون عند الذكر قبل البلوغ 20-60 نانو غرام/100 مل، بينما يصبح بعد البلوغ 400-800 نانو غرام/100 مل. (59)
يعتبر تركيز التستوستيرون الذي يقل عن 50 نانو غرام/100 مل دليلاً على حدوث الضهي ولكن البعض يقول أن التركيز المفضل للضهي هو > 20 نانو غرام/100 مل.
وقد اعتمدوا تلك الحقيقة بناءً على نتائج العلاج الأفضل عند الذين ينخفض عندهم التستوستيرون أكثر، بالإضافة إلى أن قيمة التستوستيرون بعد الضهي الجراحي تصل إلى 15 نانو غرام / 100 مل.
(61,60)



الشكل (18) تراجع مستوى التستستيرون بعد الضهي (60)

ثالثاً: طرق العلاج الهرموني لسرطان البروستات:

3-1- مقدمة:

يوجد العديد من الطرق لعلاج سرطان البروستات، ومنها (45-54):

▪ الضهي (Castration):

1- جراحي

2- دوائي، وضم ما يلي:

✓ الاستروجين

✓ LHRH-analogs

✓ LHRH-antagonists

▪ حصر الأندروجين على مستوى الخلية الهدف:

1- حاصرات الأندروجين الستيروئيدية.

2- حاصرات الأندروجين غير الستيروئيدية (الصافية).

▪ الحصر الأندروجيني الأعظمي CAB أو MAB.

▪ الحصر الأندروجيني الأصغري.

▪ العلاج بمضاد الأندروجين الوحيد Antiandrogens monotherapy.

3-2- الضهي الجراحي:

مازال المعيار الذهبي لعلاج سرطان البروستات المنتقل و منذ سبعة عقود، و ذلك للأسباب التالية:

- 1- التكلفة الزهيدة لإجرائه.
- 2- يمكن إجراؤه لمريض خارجي تحت التخدير الموضعي.
- 3- يؤدي إلى هبوط شديد، سريع، وثابت بقيم التستستيرون إلى قيم تصل إلى 15 نانو غرام/100 مل وذلك خلال 12 ساعة فقط.

مساوئ هذه الطريقة:

- رفض بعض المرضى لإجرائها لأسباب نفسية.
- حرمان المريض من خيار المعالجة الهرمونية المتقطعة.
- الاختلاطات المحتملة للجراحة (الانتانالخ). (62-65)

3-3- الضهي الدوائي:

3-3-1- الأستروجين:

يؤدي إلى حدوث الضهي بعدة طرق هي:

- تثبيط إفراز LHRH عن طريق التلقيح الراجع السلبي.
- تعطيل فعالية الأندروجين.
- تثبيط مباشر لخلايا لايدغ في الخصية.

أهم المركبات التي استخدمت هي دي إيتيل سيلسترول (DES) ويعتبر DES ممثلاً بالفعالية للضهي الجراحي، وذلك بجرعة 5 أو 3 أو 1 ملغ يومياً ولكن سميته القلبية الوعائية جعلت استخدامه مثار جدل كبير. (66,67)

أعادت الدراسة الحالية الاهتمام الى DES وذلك للأسباب التالية:

- 1- LHRH-analogs: يترافق بأعراض جانبية وتكلفة مادية لا تقل عن استخدام DES.
- 2- أثبتت الدراسة أن DES يؤدي الى انخفاض في قيم PSA عند مرضى سرطان البروستات المقوم للعلاج الهرموني.

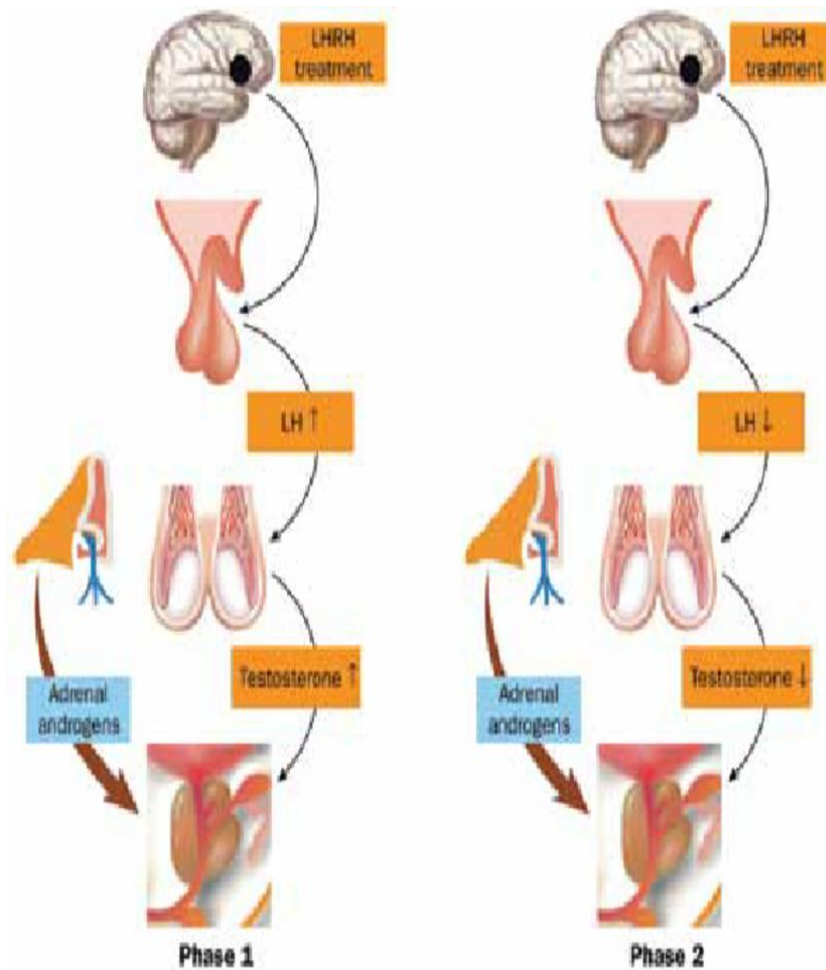
3- اكتشاف مستقبلات جديدة للأستروجين هي Oestrogen-receptor B والتي قد تلعب دوراً في تطوّر سرطان البروستات. (68)
قد يسمح استخدام الجرعة الصغيرة من DES مع الوارفارين او الهيبارين بتخفيض التأثيرات القلبية الوعائية، وبالتالي عودة استخدامه في المعالجة الهرمونية كخط اول. (69)

3-2-3-LHRH-analogs:

استخدمت منذ أكثر من 20 عاماً، وهي تعطى حقناً تحت الجلد، وذلك كل شهر أو شهرين أو ثلاثة أشهر أو ستة أشهر، وهي تؤدي في البداية إلى ارتفاع في قيم FSH، LH ،
TESTOSTERONE وبالتالي حدوث ظاهرة (Flare up)، ومع الاستخدام المزمن يحدث انخفاض في قيم الهرمونات السابقة (71,70)

ظاهرة (Flare up): تحدث عادةً بعد يومين أو ثلاثة أيام من بدء المعالجة، وتستمر لمدة أسبوع، وتتميز بازدياد الأعراض (الألم العظمي، الأعراض البولية الانسدادية، الأعراض الانضغاطية للنخاع الشوكي). يقلل استخدام مضادات الأندروجين في بداية المعالجة ولمدة أسبوعين من نسبة هذه الظاهرة. قد تحدث أشكال خفيفة من هذه الظاهرة خلال الاستخدام الطويل لمركبات LHRH-analogs وذلك لأسباب غير معروفة. (73,72)

تحدث مستويات الضهي بعد مدة تتراوح بين 2 - 4 أسابيع، ولكن لا يصل 10% من المرضى إلى مستويات الضهي، وترتفع هذه النسبة إلى 15% إذا اعتبرنا أن مستوى الضهي هو 20 نانو غرام/100 مل. (74,70)



الشكل (19) آلية عمل LHRH-analogs (71)

3-3-3 LHRH- antagonists

تؤدي إلى انخفاض سريع بقيم LH، FSH، Testosterone دون حدوث ظاهرة Flare up ولكن السيئة الكبرى لهذه المركبات هي الحوادث التحسسية المتوسطة بالهستامين والمهددة للحياة. يوجد منه عدة مركبات، ومنها:

- Abarelix: أظهرت الدراسات أنه مماثل بالفعالية لمركبات LHRH-analogs وقد اجازت FDA استخدامه، ولكن فقط في حال عدم توفر علاج آخر.
- Degarelix: لم تلاحظ معه أي حوادث تحسسية ولكن التأثير السلبي الأساسي له هو الحقن المؤلم والذي يلاحظ في 40% من الحالات. وهذا الدواء تم تداوله حديثاً فقط،

والذي ينتظر منه أن يحمل نتائج واعدة ومتميزة، يتم إعطاؤه تحت الجلد فقط، وذلك بجرعة بدئية 240 ملغ يتلوها شهريا 160 ملغ أو 80 ملغ. يتم إعطاء الاشكال الدوائية المتوفرة منه حالياً شهرياً فقط، بينما يمكن إعطاء مركبات LHRH-analogs كل ثلاثة أو ستة أشهر. (75-77)

Drug	Trade name	Dosage
Buserelin	Suprefact	9.45 mg per 3 months 6.3 mg per 2 months
Goserelin	Zoladex	10.8 mg per 3 months 3.6 mg per month
Leuprorelin	Lucrin, Eligard, generics (Sandoz)	45 mg per 6 months (Eligard) 22.5 mg per 3 months (Eligard) 7.5 mg per month (Eligard) 30 mg per 6 months (Lucrin) 11.25 mg per 3 months (Lucrin) 3.75 mg per month (Lucrin) 5 mg per 3 months (generics) 3.6 mg per month (generics)
Triptorelin	Pamorelin	22.5 mg per 6 months 11.25 mg per 3 months 3.75 mg per month
Abarelix	Plenaxis	100 mg on days 1, 15 and 29, IM, followed by 100 mg every 4 weeks
Degarelix	Firmagon	240 mg once SC, followed by 80 mg per month

الشكل (20) أشيع مشابهاة ومضاهئات GNRH (75)

3-4- مضادات الأندروجين:

ترتبط بمستقبلات الأندروجين على مستوى الخلايا البروستاتية، مما يؤدي إلى توقف النمو والموت الخلوي لهذه الخلايا. تقسم إلى نوعين هما مضادات الأندروجين الستيرويدية، ومضادات الأندروجين غير الستيرويدية. (78-80)

3-4-1- مضادات الأندروجين الستيرويدية:

لا تؤثر فقط بشكل محيطي، بل لها تأثير مركزي أيضاً، حيث تؤدي إلى انخفاض في LH، Testosterone،FSH والذي يتوافق مع اضطراب بوظيفة الانتصاب وانخفاض في الشهوة الجنسية، ولكن التثدي نادر جداً وأهمها: **Ciproterone acetate**: هو أول مضاد أندروجيني تم استخدامه، وبالرغم من نصف عمره الطويل (31-41) ساعة، فإنه يعطى ثلاثة مرات يومياً. أظهرت المقارنة بينه وبين الفلوتاميد أنه لا يوجد اختلاف بينهما فيما يتعلق بالبقيا العامة والبقيا الخالية السرطانية. (78,79)

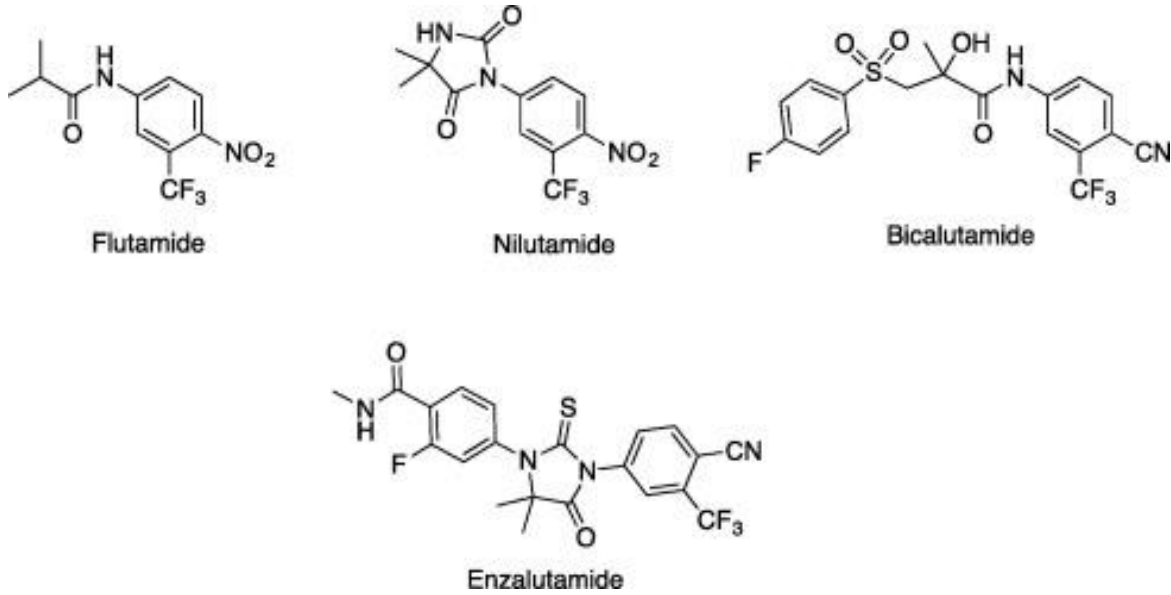
3-4-2- مضادات الأندروجين غير الستيرويدية (الصافية):

تتميز بعدم تخفيضها لمستويات التستستيرون، وبالتالي الاحتفاظ بالوظائف الجنسية والكثافة العظمية. يوجد ثلاثة أنواع منها، الفلوتاميد، النيلوتاميد، والبيكلوتاميد، وتتميز جميعها بنفس التأثيرات الجانبية الدوائية (التثدي، ألم الثدي، الهبات الحارة) بالإضافة الى تأثيراتها السمية الكبدية، التي تتطلب مراقبة دورية لوظائف الكبد

1) **Nilutamide**: تشير بعض الدراسات إلى نتائج أفضل عند استخدامه مع الضهي الجراحي لوحده، التأثيرات الجانبية غير الدوائية هي (اضطرابات الرؤية، عدم تحمل الكحول، الغثيان، التهاب الرئوي الخلالي) ويعتبر هذا الأخير بالرغم من ندرته مهدداً للحياة وهو خاص بهذا الدواء. (80)

2) **Flutamide**: هو أول الأدوية المستخدمة من بين الأنواع الثلاثة يبلغ نصف عمره 6-5 ساعات ولذلك يعطى ثلاثة مرات يومياً. يحافظ أكثر من 80% من المرضى على الوظائف الجنسية. التأثيرات الجانبية غير الدوائية هي الإسهال والسمية الكبدية وهذه الأخيرة قد تكون قاتلة. (81)

(3) **Bicalutamide**: تمّ استخدامه في البداية بجرعة 50 ملغ يومياً ورغم أن هذه الجرعة لها فوائد علاجية، فقد تبين أن جرعة 150 ملغ يومياً تحمل نتائج أفضل و بدون آثار جانبية إضافية لذلك أصبحت حالياً الجرعة المعتمدة . يعتبر تحمل هذا الدواء أفضل من الدوائين السابقين، ولكن اضطرابات الثدي التي ترافقه قد تؤدي الى إيقاف المعالجة في 16% من الحالات.(82)



الشكل (21) أشيع مضادات الأندروجين (82)

3-5- الحصر الأندروجيني الأعظمي MAB:

يؤدي الضهي إلى انخفاض في قيم التستوستيرون بمعدل 95% أما البقية التي تأتي من الكظر فيمكن السيطرة عليها بإضافة مضادات الأندروجين. بينت الدراسات أن معدل البقية في هذه المشاركة لم يتحسن إلا بمقدار طفيف (>5%) وذلك بالرغم من ازدياد الآثار الجانبية والتكلفة المادية مقارنة مع الضهي لوحده. أظهرت الدراسات أن الفائدة من المشاركة تكون أكبر عند المرضى الذين لا يصلون الى مستويات الضهي.(83)

تأثير الحصار الاندروجيني المشترك بتطبيق الاخصاء الجراحي ومضادات الاندروجين عند مرضى سرطان البروستات
المتقدم - دراسة مقارنة

Drug Class	Drug Name	Combination
LHRH Agonists	Leuprolide	-
	Goserelin	-
	Triptorelin	-
LHRH Antagonists	Degarelix	-
	Abarelix	-
	Relugolix	-
Antiandrogens (Older)	Bicalutamide	+
	Flutamide	+
	Nilutamide	+
Antiandrogens (Newer)	Enzalutamide	+
	Apalutamide	+
Androgen Pathway Inhibitors	Abiraterone	+

الشكل (22) أشيع الأدوية والمشاركات الدوائية في سرطان البروستات (82)

3-6- الحصر الاندروجيني الأصغري Minimal androgen :blockade

تتضمن هذه المعالجة مشاركة مضاد الأندروجين مع Finasteride الذي يثبط 5 ألفا ريدوكتاز. إن هذه المعالجة هي خيار هام عند المرضى الذين يريدون الحفاظ على الوظائف الجنسية. (85,84)

3-7- المعالجة الوحيدة المضادة للاندروجين:

تم استخدام دواء Bicalutamide بجرعة 150 ملغ يومياً كعلاج وحيد، وتمت مقارنته مع الضهي الجراحي أو الدوائي. بينت الدراسات أن متوسط البقيا لا يختلف كثيراً بين الطريقتين إلا في حال ارتفاع كبير بقيم PAS (PAS < 400 نانو غرام/100مل). (86)

3-8- المعالجة الهرمونية المتقطعة IAB:

- تطبق المعالجة الهرمونية لمدة 9-6 اشهر ثم تتوقف المعالجة وذلك بعد توفر الشروط التالية:
- 1- مريض متعاون بشكل جيد.
 - 2- تحسن سريري ومخبري (PSA أقل من 4 نانو غرام/100 مل في السرطان المنتقل وأقل من 0.5 نانو غرام/100 مل من السرطان غير المنتقل)
 - 3- اجراء مراقبة دورية.
 - 4- تعاد المعالجة اذا حدث تفاقم بالأعراض أو ارتفاع بقيم الـ PSA (أكثر من 4 غرام/100 مل من السرطان غير المنتقل وأكثر من 10-15 نانو غرام/100 مل في السرطان المنتقل).
 - 5- تعاد نفس المعالجة لمدة 3-6 اشهر. (87,88)

مميزات هذه الطريقة:

- تؤخر المقاومة للعلاج الهرموني.
- تحسن نوعية الحياة خلال فترة الانقطاع عن تناول الدواء.

رابعاً: توقيت العلاج الهرموني:

يوجد اختلاف حتى الآن بين الباحثين من حيث الوقت المثالي للبدء بالعلاج الهرموني، هل يجب البدء به فوراً في الداء المتقدم موضوعياً وفي السرطان المنتقل غير العرضي. أم يجب الانتظار حتى حدوث الأعراض السريرية. أظهرت الدراسات أن العلاج المبكر يؤدي إلى تباطؤ في تقدم السرطان وتراجع في نسبة الاختلاطات المتعلقة بهذا التقدم، بالإضافة إلى تحسن طفيف في البقيا العامة، ولكن لا يوجد أي تحسن في البقيا المتعلقة بالسرطان. (89)

خامساً: نتائج العلاج الهرموني:

في مرضى سرطان البروستات المنتقل، يتراوح متوسط البقيا ما بين 28-53 شهراً، ويبقى فقط نسبة 7% من هؤلاء المرضى على قيد الحياة لمدة 10 سنوات أو أكثر، ويبدو أن البقيا تعتمد على قيم PSA عند التشخيص، درجة غليسون، حجم النقائل السرطانية، ووجود الألم العظمي. في مرضى سرطان البروستات غير المنتقل، غالباً ما تزيد نسبة البقيا عن 10 سنوات. (90)

سادساً: اختلاطات العلاج الهرموني:

6-1- اضطراب الوظيفة الجنسية:

على الرغم من تأثيرها بشكل كبير، فإن هناك نسبة تتراوح بين 10-17% من المرضى المعالجين (سواءً جراحياً أو دوائياً) لديهم القدرة على المجامعة مع العلاج. (91)

6-2- المتلازمة الاستقلابية:

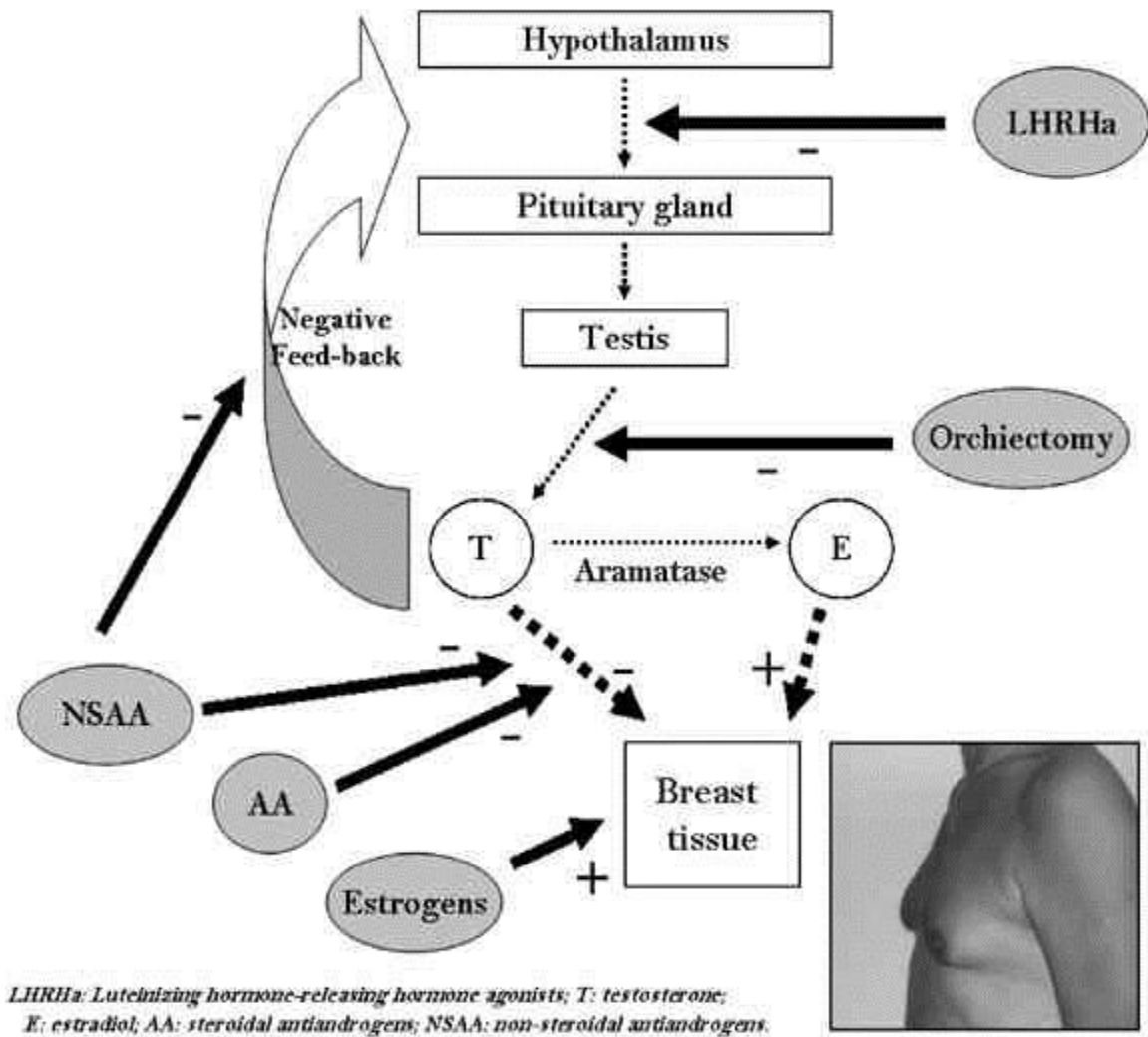
يحدث ارتفاع في الشحوم الثلاثية، سكر الدم، ضغط الدم، وانخفاض في HDL. (92)

Component	Clinical Cutoff Values
Waist Circumference	≥102 cm in men ≥88 cm in women
Triglycerides	≥150 mg/dL
HDL Cholesterol	<40 mg/dL in men <50 mg/dL in women
Blood Pressure (BP)	≥130 mmHg Systolic BP or ≥85 mmHg Diastolic BP
Fasting Glucose	≥100 mg/dL
Diagnosis	Any 3 of the 5 features above

الشكل (23) المتلازمة الاستقلابية (92)

6-3- التثدي Gynecomastia:

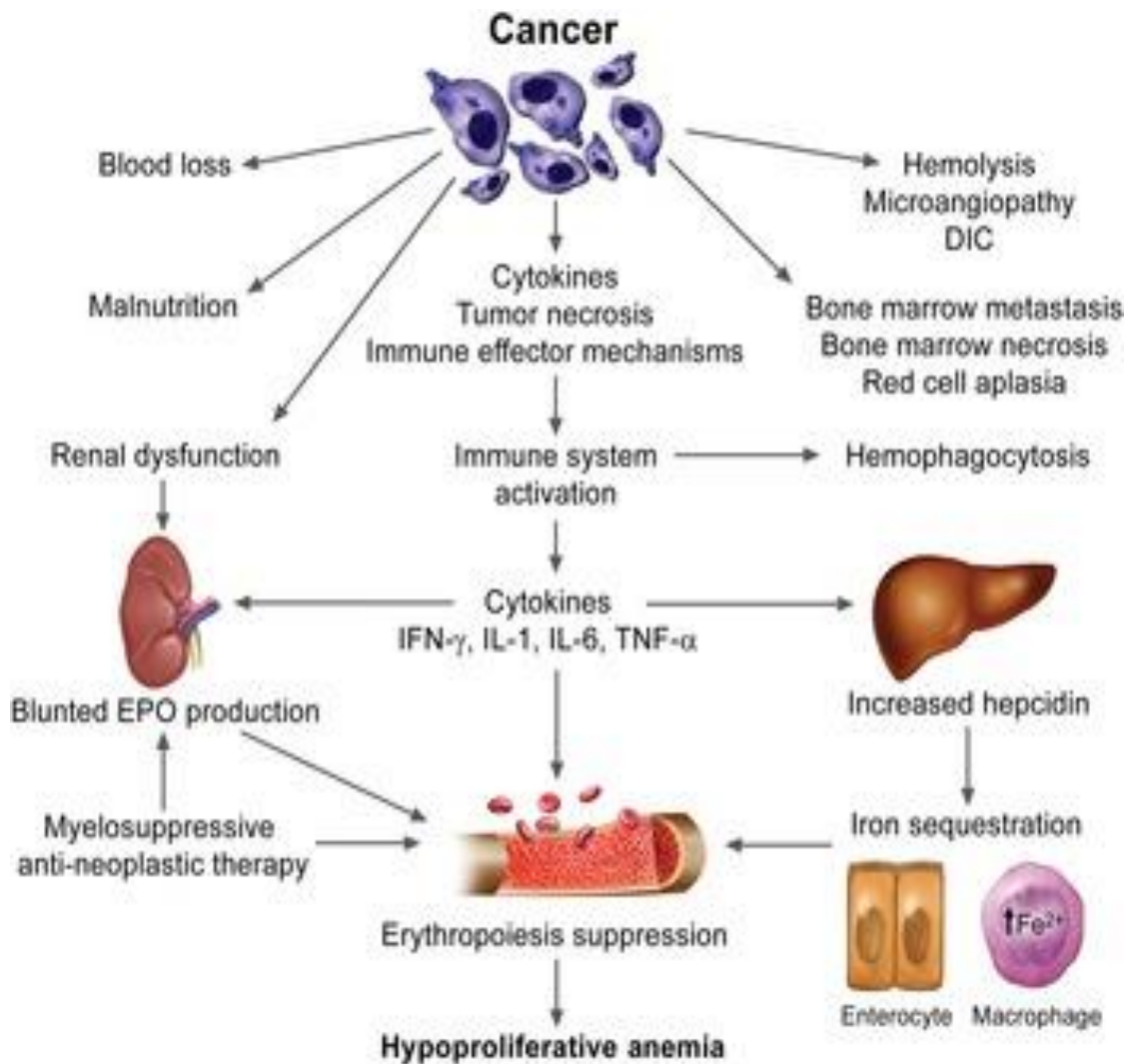
يحدث بسبب زيادة نسبة الإستروجين الى الأندروجين و تكون نسبة حدوث التثدي أعلى ما يمكن عند المعالجة بالإستروجين (50-80%) ثم يتلوها مضادات الأندروجين غير الستيروئيدية (40-70%) ثم الضهي الجراحي و المعالجة LHRH-agonist (10-20%).
يمكن الوقاية من التثدي وألم الثدي باستخدام مضادات الإستروجين أو الاشعة الوقائية, بينما يمكن معالجتهما باستئصال الثدي الجراحي أو استخدام الاشعة.(93)



الشكل (24) آلية التثدي مع سرطان البروستات (93)

6-4- فقر الدم:

يحدث انخفاض في قيم تعداد الكريات الحمر والهيماتوكريت والهيموغلوبين بنسب 9% , 7% , 6% على الترتيب , وذلك بعد 40 يوم من المعالجة والسبب في ذلك هو أن نقص الأندروجين يؤدي إلى نقص إفراز الأندروجين يؤدي إلى نقص إفراز Erythropoietin من الكلية تكون المعالجة بإعطاء Erythropoietin تحت الجلد. (94)



الشكل (25) آلية فقر الدم مع سرطان البروستات (94)

6-5- الهبات الحارة :

تعتبر من أشيع الآثار الجانبية وهي ذات تأثير كبير على نوعية الحياة, تحدث عادة بعد 3 أشهر وتعالج كما يلي :

- المعالجة الهرمونية: جرعة خفيفة من الاستروجين مثل 1 ملغ يوميا من DES تؤدي الى تخفيف تواتر و شدة هذه الهبات
- مضادات الاكتئاب (96,95)

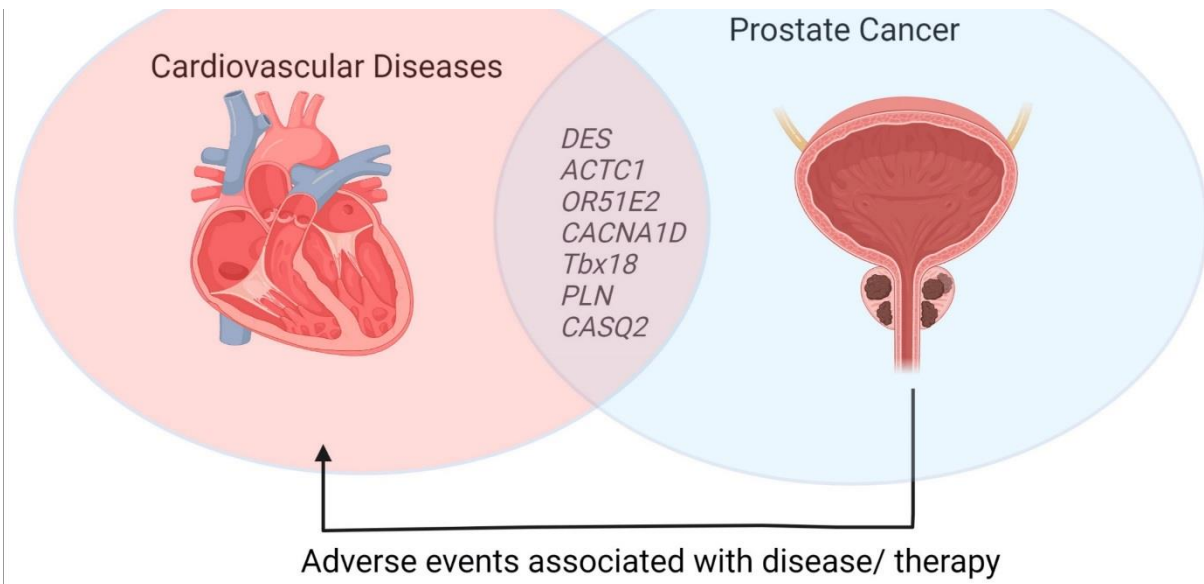
6-6- الكسور غير الانتقالية:

وذلك بسبب نقص الكثافة العظمية, والتي تبين أن حدوث بعضها مثل كسر الفخذ يترافق مع خطر عالي للوفاة. (97)

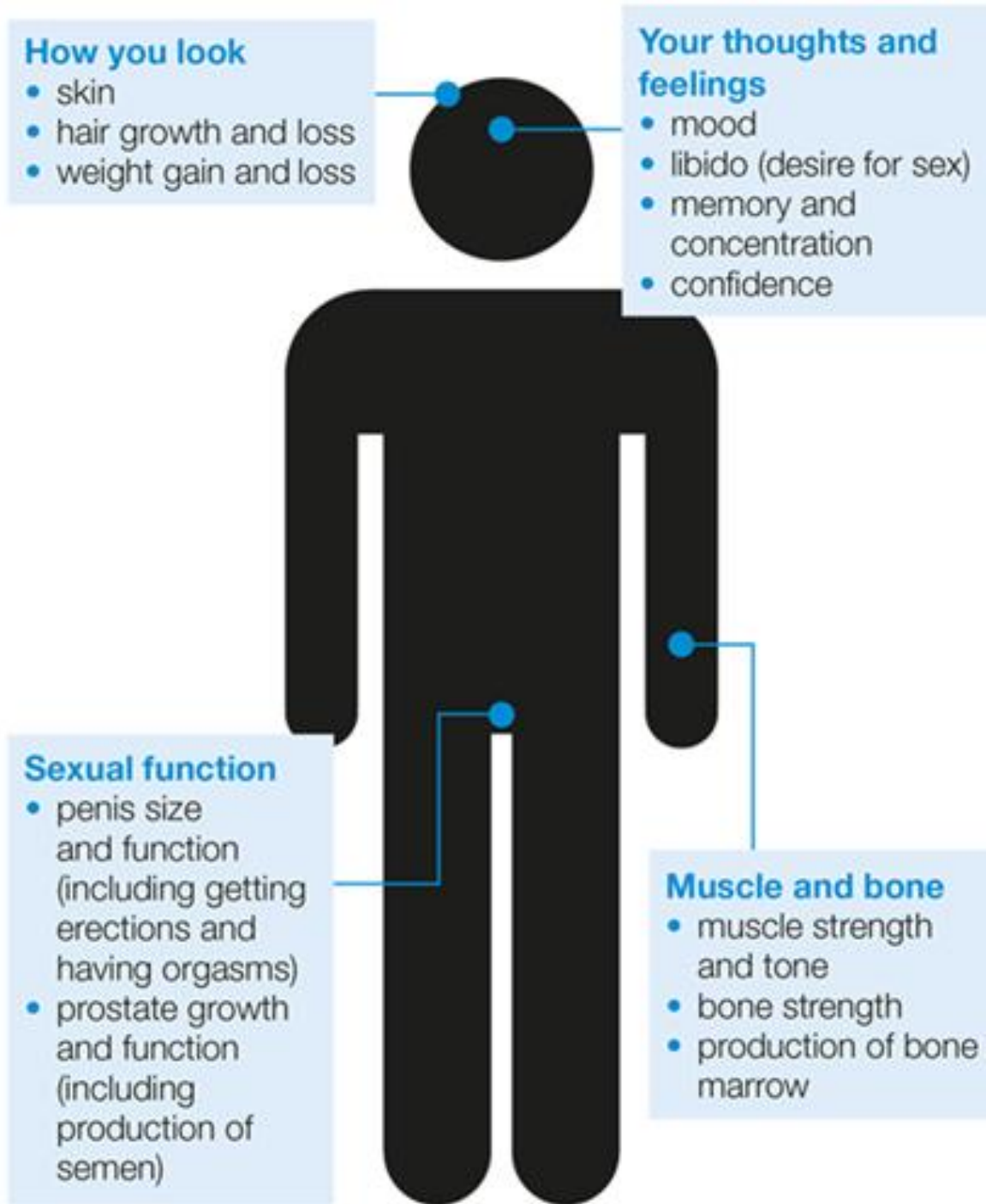
يمكن الوقاية منها بإجراء التمارين والحمية الغنية بالكالسيوم وإعطاء Bisphosphonates. (98)

6-7- الأمراض القلبية الوعائية:

يزداد حدوثها مع العلاج الهرموني, ولكن لا يبدو ان الوفيات بسبب قلبي تزداد. (99)



الشكل (26) آلية الأمراض القلبية الوعائية مع سرطان البروستات (99)



الشكل (27) أشيع التأثيرات الجهازية مع سرطان البروستات (95)

سابعاً: سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني:

يعيش المريض غالباً لفترة تتراوح بين 9 أشهر وسنة فقط حيث ينتقل السرطان إلى العظام بنسبة 60 % وخاصة إلى الفقرات. يتضاعف PSA كل شهر أو شهرين، وهذا تسارع رهيب لدرجة أنه قد تصل قيمة PSA عند بعض المرضى الى الآلاف. اذا ضغط الورم على النخاع الشوكي يسبب سلس بولي وغائطي وشلل طرفين سفليين وبهذه الحالة نلجأ للمعالجة الشعاعية الموضعية بالإضافة للمعالجة الكيميائية عبر الوريد.

يوجد دوائين لعلاج سرطان البروستات المعند على العلاج الهرموني وهما:

- Taxotere عبر الوريد كل 3 أسابيع.
- Mitoxantrone وذلك عبر الورد أيضاً كل 3 أسابيع.(100-102)

ثامناً: المتابعة:

8-1- مقدمة:

يتابع مرضى سرطان البروستات المتقدم بشكل دوري وبحسب خطورة المرض لديهم, عادةً يراجع المرضى مرة واحدة كل شهرين لكشف تطور المرض السريري من حيث الأعراض, والكيميائي من حيث تطور أرقام المستضد البروستاتي النوعي PSA, والشعاعي من حيث مراقبة تطور الانتقالات العظمية عبر إجراء ومضان العظام أو التصوير الطبقي المحوري للحوض والبطن أو حتى مرنان الدماغ عند ظهور أعراض دماغية. (103)

8-2- PSA:

يعتبر PSA علامة هامة جداً لمتابعة مرضى الداء النقائلي وله قيمة إنذارية في الاستجابة على العلاج حيث:

- 1- تنخفض قيمة PSA إلى أقل ما يمكن بعد ثلاثة إلى ستة أشهر من العلاج الهرموني.
- 2- قد تعكس قيمة PSA البدئية فوعة السرطان مع العلم أنّ بعض الأورام سيئة التمايز لا تفرز PSA.
- 3- القيمة التي يصل إليها PSA بعد 3-6 أشهر هي التي تعطي القيمة الإنذارية للمرض, حيث أن $PSA < 0.2$ نانو غرام/100مل يحمل نتائج أفضل من القيم التي تتراوح بين 0.2-4 نانو غرام/100 مل .
- 4- في السرطان المنتقل, يحصل الترقى في قيم PSA عادةً بعد 12-18 شهر من بدء المعالجة. (103-105)

8-3- المراقبة المخبرية:

الخضاب: ينخفض عادة بمقدار 10-20% بفعل المعالجة الهرمونية. (106)
الكرياتين: قد يرتفع بسبب انسداد الطرق البولية الناتج عن تقدم المرض, وبالتالي فإن محاولة إجراء STENT DJ أو نفرستومي تكون مفيدة.
وظائف الكبد: تتم مراقبتها لمعرفة التأثيرات الجانبية للعلاج الهرموني وخاصة مضادات الأندروجين غير الستيروئيدية. (107)

تأثير الحصار الاندروجيني المشترك بتطبيق الاخصاء الجراحي ومضادات الاندروجين عند مرضى سرطان البروستات
المتقدم - دراسة مقارنة

الفوسفاتاز القلوية: يشير ارتفاعها إلى النقائل العظمية, لذلك تراقب للدلالة على فعالية العلاج الهرموني, علماً أن ارتفاعها قد يكون سبب الانحلال العظمي الناتج عن الحصر الأندروجيني.(108)

8-4- Bone scan:

لا يُجرى إذا كان المريض غير عرضي وقيم PSA أقل من 20 نانو غرام/100 مل والورم جيد أو متوسط التمايز. (110,109)
إن صور الصدر والإيكو والتصوير الطبقي المحوري للبطن والحوض ومرنان الدماغ غير مستطبة في المريض غير العرضي. (111)

8-5- التستستيرون:

لا يصل 2-17% من المرضى المعالجين بـ LHRH-analogs إلى مستويات الضهي (50 نانو غرام/100 مل), بينما لا يصل 13-38% منهم إلى مستوى 20 نانو غرام/100 مل.(112)
ظاهرة Breakthrough: هي ارتفاع بقيم التستستيرون خلال المعالجة بـ LHRH-analogs وتشاهد بنسبة 2-13%. (113)
مراقبة الاضطرابات الاستقلابية: يجب مراقبة سكر الدم, الشحوم, و ضغط الدم بشكل دوري.
إذا كانت نتائج المعالجة جيدة (لا يوجد أعراض , PSA > 4 نانو غرام/100 مل) فإن المراقبة تكون كل ثلاثة أشهر.

تاسعاً: نوعية الحياة:

تم سؤال المرضى عن اهتمامهم الجنسي, وظائفهم الجنسية, القدرة الفيزيائية, الألم, والقبول الاجتماعي, و قد تبين أن المعالجة الهرمونية المنقطعة أفضل من المعالجة الهرمونية المستمرة, وتحمل المعالجة الوحيدة المضادة للاندروجين نتائج أفضل من الضهي الجراحي أو الدوائي.
يبقى الضهي الجراحي الطريقة الأقل تكلفة في العلاج الهرموني والأفضل من حيث حدوث الضهي السريع والمستقر. (115,114)

الجزء الثاني

الدراسة العملية

الفصل الأول

المواد والطرائق

Materials and Methods

تصميم الدراسة:

دراسة حشدية تراجعية Retrospective Cohort Study

مجموعة الدراسة:

تضمنت العينة المدروسة 50 مريضاً من مرضى سرطان البروستات المتقدم في المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى الأسد الجامعي - مشفى المواساة الجامعي - مشفى البيروني الجامعي)

مكان الدراسة:

المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى المواساة الجامعي - مشفى البيروني الجامعي - مشفى الأسد الجامعي)

الفترة الزمنية:

الفترة الممتدة بين (2018\4 – 2022\4)

أهداف الدراسة:

الوصول إلى الخطة الأمثل للعلاج الهرموني لسرطان البروستات المتقدم.

معايير الاشتمال في الدراسة:

- جميع المرضى الذين لديهم سرطان بروتات متقدم والمجرى لهم عمل جراحي باستئصال الخصيتين فقط او باستئصال الخصيتين مع استخدام مضاد اندروجيني

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- المرضى الذين لم يتمكن من التواصل معهم بعد العمل الجراحي .

خطة البحث:

- دراسة حشدية تراجعية (Retrospective Cohort Study) تشمل جميع المرضى الذين راجعوا المشافي التعليمية في جامعة دمشق (مشفى المواساة الجامعي - مشفى البيروني الجامعي - مشفى الأسد الجامعي) في الفترة الممتدة بين (2018\4 – 2022\4)م و الذين لديهم سرطان بروتات متقدم منتشر للعظام والمجرى لهم عمل جراحي باستئصال الخصيتين فقط او باستئصال الخصيتين مع استخدام مضاد الاندروجين ودراسة النتائج والاختلاطات الحاصلة ونسبة حدوث كل منها تبعا للطريقة المعتمدة.

- سيتم مراجعة سجلات المرضى الموجودة لدى أرشيف المشافي المذكورة والتواصل معهم لجمع البيانات الخاصة بالدراسة المذكورة وذلك بعد أخذ موافقة إدارات المشافي وموافقة لجنة الأخلاق والبحث العلمي في كلية الطب البشري في جامعة دمشق.

الفصل الثاني

النتائج الإحصائية

التحليل الإحصائي للبيانات:

- ✓ سيتم تدوين جميع البيانات ومعالجتها وتصنيفها في مجموعات وجداول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بوساطة برنامج IBM® SPSS® Statistics v24.
- ✓ ثم اختبار الفرضيات من خلال الاختبارات الإحصائية المناسبة.
- ✓ ثم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام الاختبارات المناسبة واعتبار قيمة مستوى الدلالة ذات أهمية عند $P \leq 0.05$.
- ✓ وستُقارَن النتائج التي حصلنا عليها مع الدراسات العالمية.

1- المجموعات:

شملت العينة 50 مريضاً، وكان توزيعهم كالتالي:

- مجموعة العلاج الجراحي باستئصال الخصيتين فقط: شملت 25 مريضاً بنسبة 50%
- مجموعة العلاج المشترك باستئصال الخصيتين مع استخدام مضاد الأندروجين: شملت 25 مريضاً بنسبة 50%



الشكل (28) توزيع العينة حسب المجموعات

2- العمر:

شملت العينة ٥٠ مريضاً، وكان متوسط العمر 7٢,٣ سنة، والانحراف المعياري ٦,٧، وتراوح

الأعمار بين 5٠ - 87 سنة، وكان التوزيع حسب العمر كالتالي:

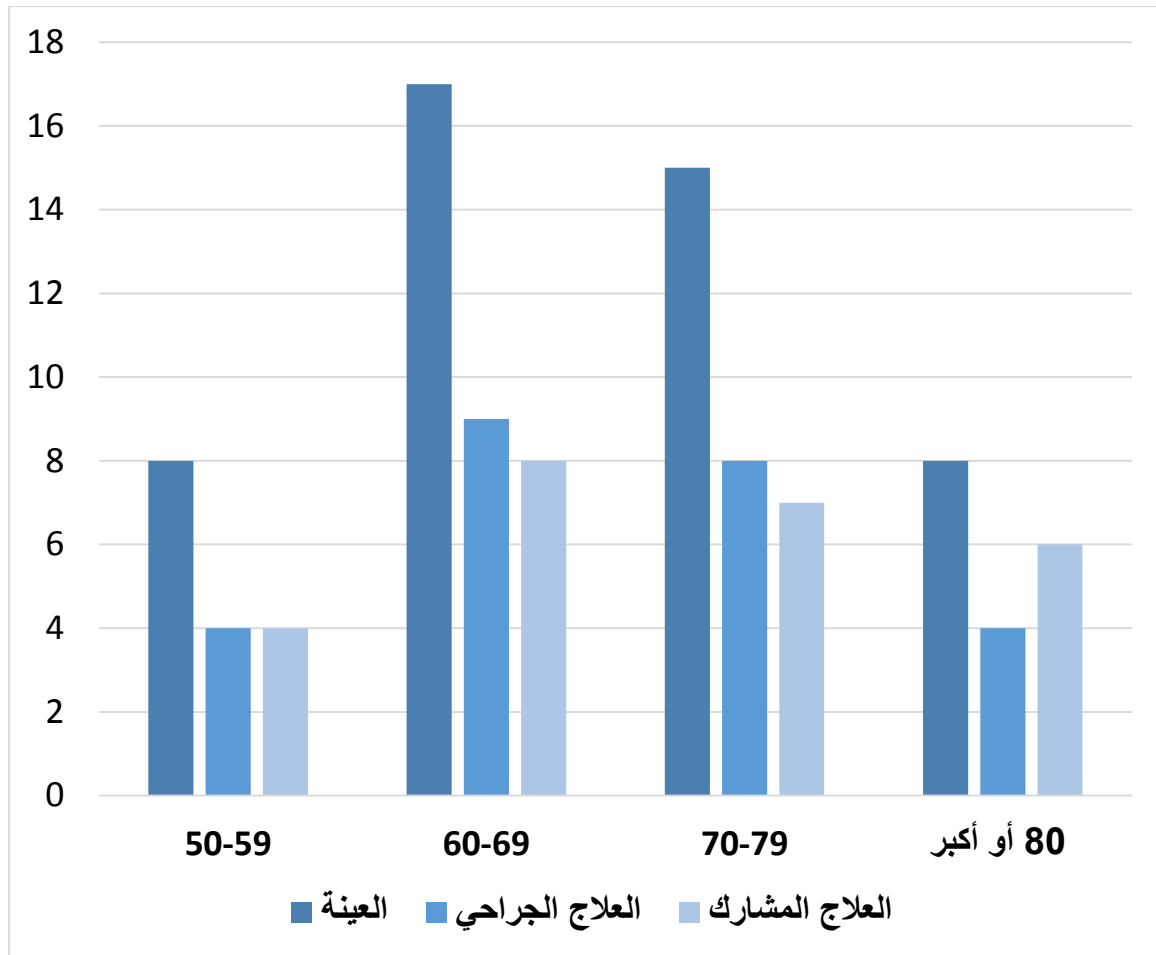
- الفئة العمرية الأولى: من 50 - 5٩ سنة، وشملت 8 مرضى بنسبة 16%.
- الفئة العمرية الثانية: من 60 - 6٩ سنة، وشملت 17 مريضاً بنسبة 34%.
- الفئة العمرية الثالثة: من 70 - 7٩ سنة، وشملت 15 مريضاً بنسبة 30%.
- لفئة العمرية الرابعة: 80 سنة أو أكثر، وشملت 10 مرضى بنسبة 20%.

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في توزيع العينة حسب العمر، حيث كانت

$$P \text{ Value} = 0.16 (>0.05)$$

الجدول (1) توزيع المرضى حسب العمر

العلاج المشاركون	العلاج الجراحي	العدد الكلي والنسبة المئوية	العمر (سنة)	
4 (16%)	4 (16%)	8 (16%)	50-59	الفئة الأولى
8 (32%)	9 (36%)	17 (34%)	60-69	الفئة الثانية
7 (28%)	8 (32%)	15 (30%)	70-79	الفئة الثالثة
6 (24%)	4 (16%)	10 (20%)	80≤	الفئة الرابعة
0.16				P Value



الشكل (29) توزيع المرضى حسب العمر

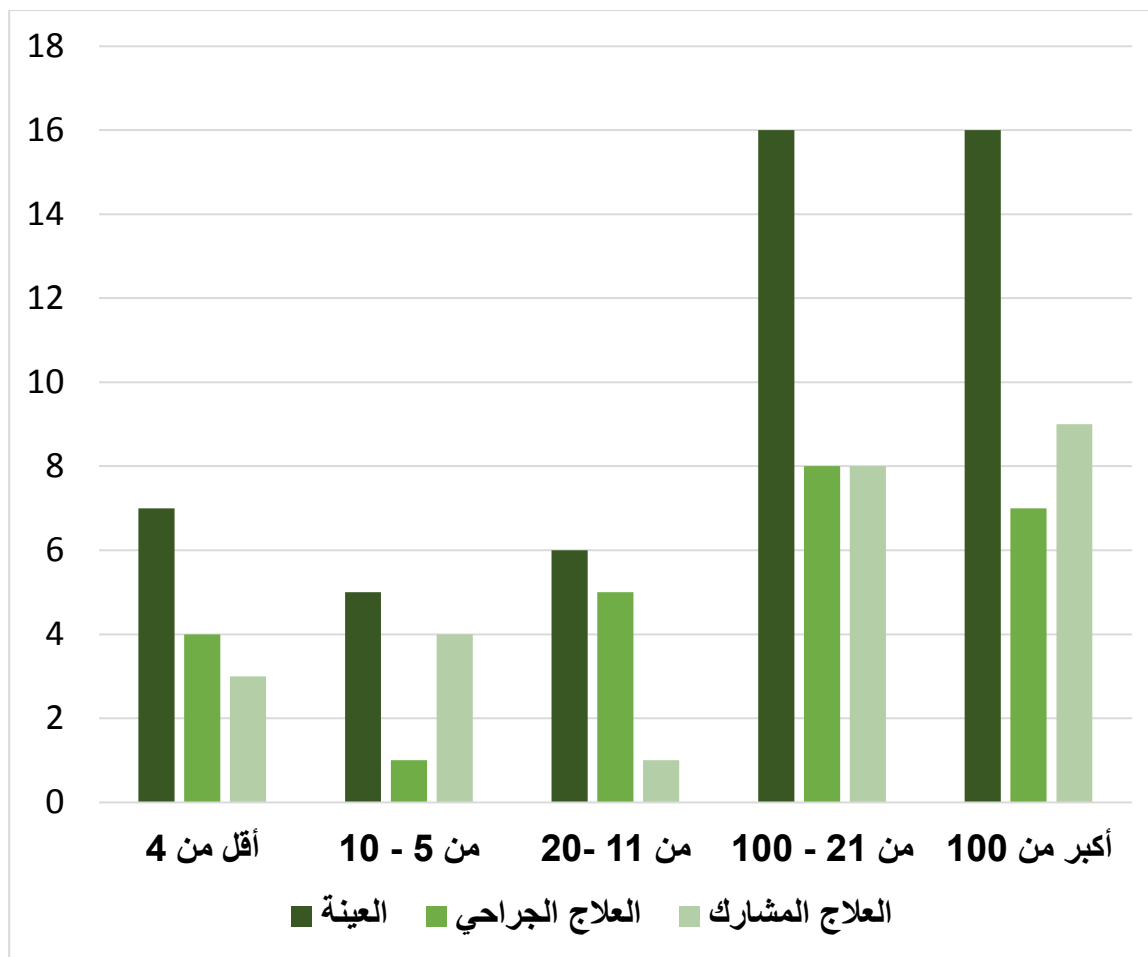
3- قيمة ال PSA قبل العلاج:

كان متوسط قيمة PSA قبل العلاج في مجموعة العلاج الجراحي 47.1 نانوغرام/مل، وفي مجموعة العلاج المشترك 49.3 نانوغرام/مل، ويوضح الجدول (2) والشكل (30) توزيع العينة حسب قيمة ال PSA قبل العلاج

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في توزيع العينة حسب قيمة ال PSA قبل العلاج حيث كانت $P \text{ Value} = 0.23 (>0.05)$

الجدول (2) توزيع المرضى حسب قيمة PSA قبل العلاج

قيمة PSA (نانوغرام/مل)	العدد الكلي والنسبة المئوية	العلاج الجراحي	العلاج المشترك
أقل من 4	7 (14%)	4 (16%)	3 (12%)
5 - 10	5 (10%)	1 (4%)	4 (16%)
11 - 20	6 (12%)	5 (20%)	1 (4%)
21 - 100	16 (32%)	8 (32%)	8 (32%)
أكبر من 100	16 (32%)	7 (28%)	9 (36%)
P Value	0.23		



الشكل (30) توزيع المرضى حسب قيمة PSA قبل العلاج

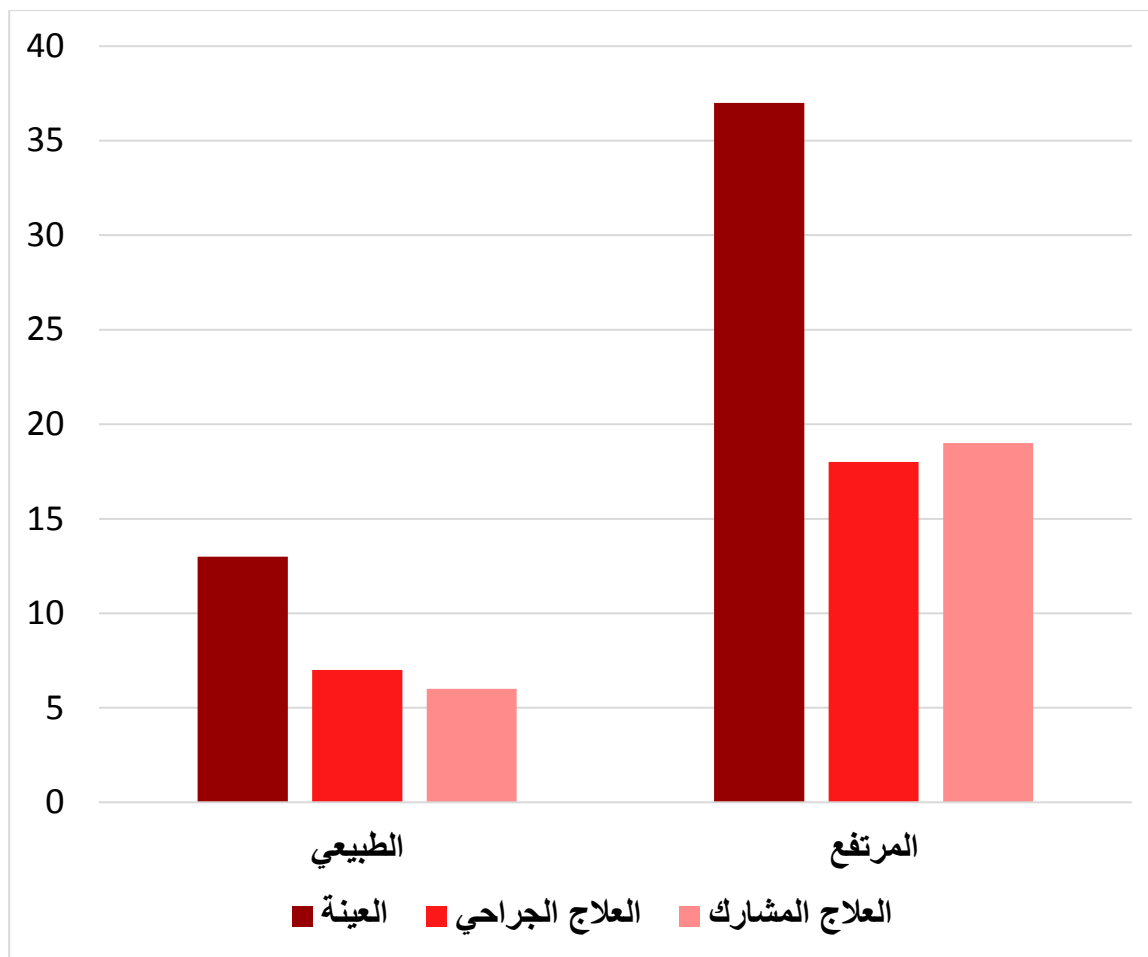
4- قيمة التستوستيرون قبل العلاج:

كان متوسط قيمة التستوستيرون قبل العلاج في مجموعة العلاج الجراحي 1317.2 نانوغرام/دل، وفي مجموعة العلاج المشارك 1339.7 نانوغرام/دل، ويوضح الجدول (3) والشكل (31) توزيع العينة حسب قيمة التستوستيرون قبل العلاج

وعند إجراء الاختبارات الإحصائية لم نجد فرقاً هاماً إحصائياً في توزيع العينة حسب قيمة التستوستيرون قبل العلاج، حيث كانت $P \text{ Value} = 0.19 (>0.05)$

الجدول (3) توزيع المرضى حسب قيمة التستوستيرون قبل العلاج

قيمة التستوستيرون (نانوغرام/دل)	العدد الكلي والنسبة المئوية	العلاج الجراحي	العلاج المشارك
الطبيعي	13 (26%)	7 (28%)	6 (24%)
المرتفع	37 (74%)	18 (72%)	19 (76%)
المتوسط	1328.45	1317.2	1339.7
P Value	0.19		

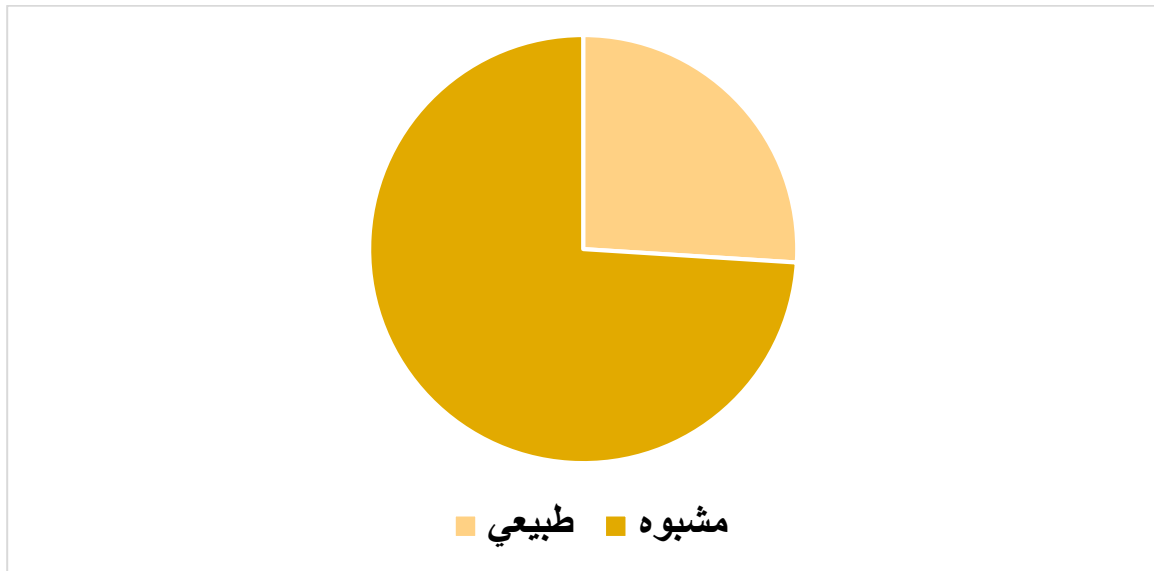


الشكل (31) توزيع المرضى حسب قيمة التستوستيرون قبل العلاج

5- المس الشرجي:

كان توزع المرضى حسب المس الشرجي كالتالي:

- طبيعي: 13 مريضاً بنسبة 26%.
- مشبوه: 37 مريضاً بنسبة 74%.

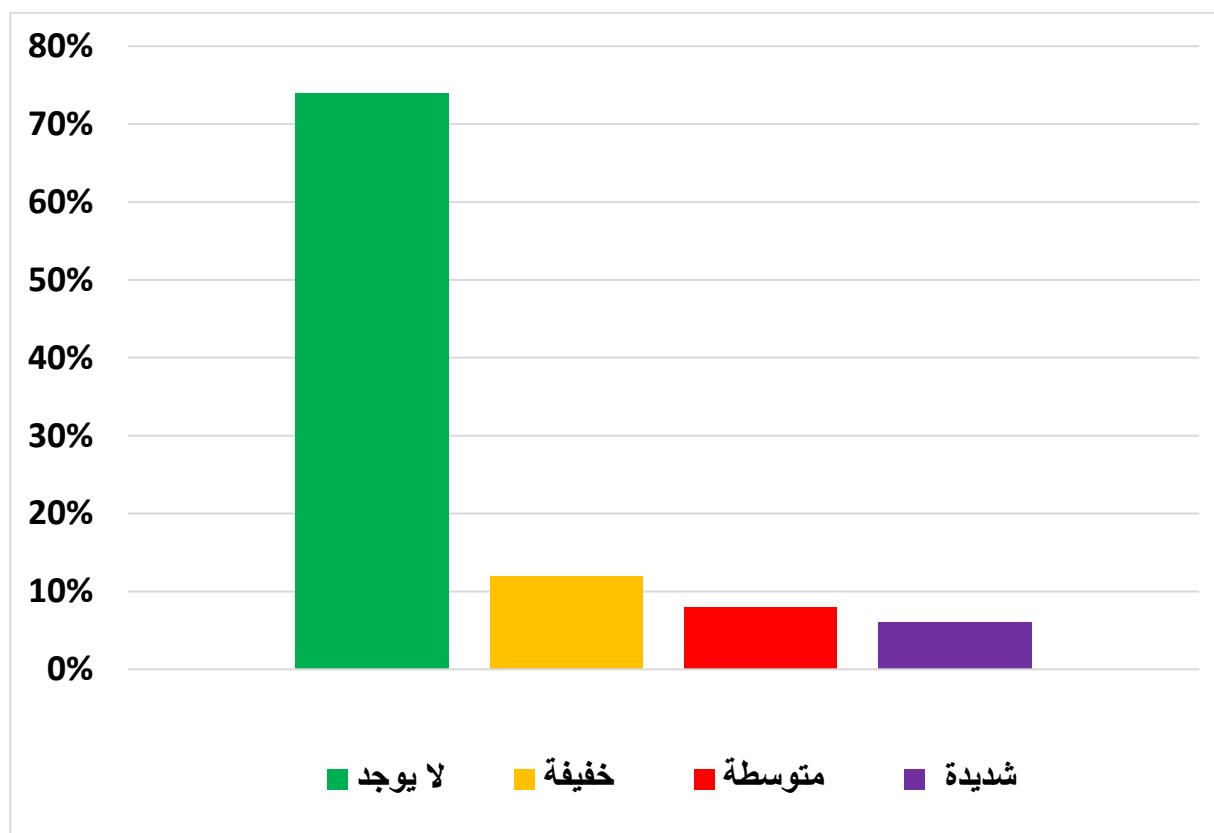


الشكل (32) توزع المرضى حسب المس الشرجي

6- الآلام العظمية:

كان توزع المرضى حسب الآلام العظمية كالتالي:

- لا يوجد: 37 مريضاً بنسبة 74%.
- خفيفة: 6 مرضى بنسبة 12%.
- متوسطة: 4 مرضى بنسبة 8%.
- شديدة: 3 مرضى بنسبة 6%.

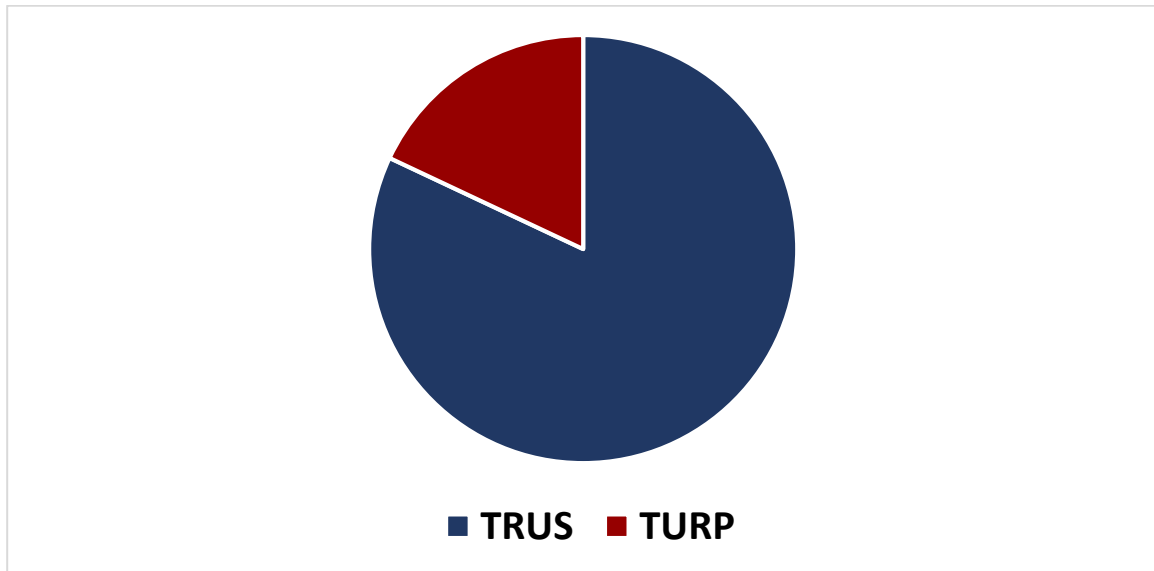


الشكل (33) توزع المرضى حسب الآلام العظمية

7- طريقة التشخيص:

كان توزع المرضى حسب طريقة التشخيص كالتالي:

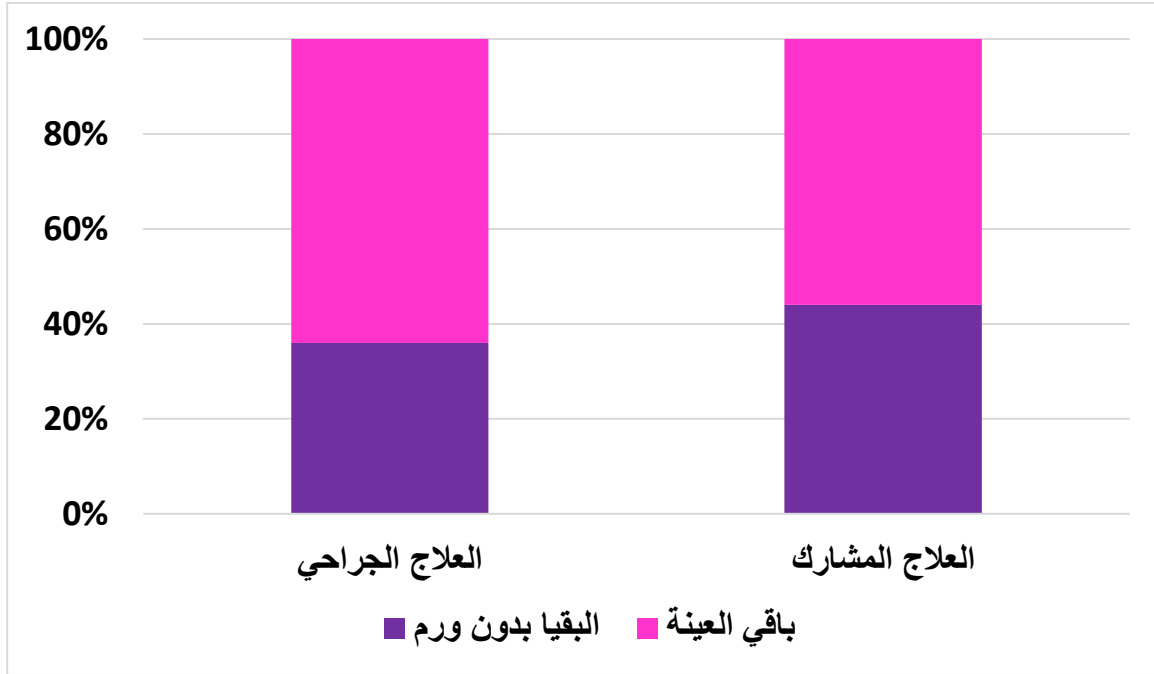
- خزعة موجهة بالإيكو عبر الشرج TRUS: 41 مريضاً بنسبة 82%.
- تجريف البروستات عبر تنظير الاحليل TURP: 9 مرضى بنسبة 18%.



الشكل (34) توزع المرضى حسب المس الشرجي

8- البقيا بدون أورام:

كانت نسبة البقيا بدون أورام في مجموعة العلاج الجراحي 9 مرضى بنسبة 36%، وفي مجموعة العلاج المشارك 11 مريضاً بنسبة 44%، وعند إجراء الاختبارات الإحصائية كان الفرق في نسبة البقيا بدون أورام بين المجموعتين هام إحصائياً حيث كانت قيمة $P \text{ Value} = 0.03 (<0.05)$



الشكل (35) توزيع المرضى حسب نسبة البقيا بدون أورام

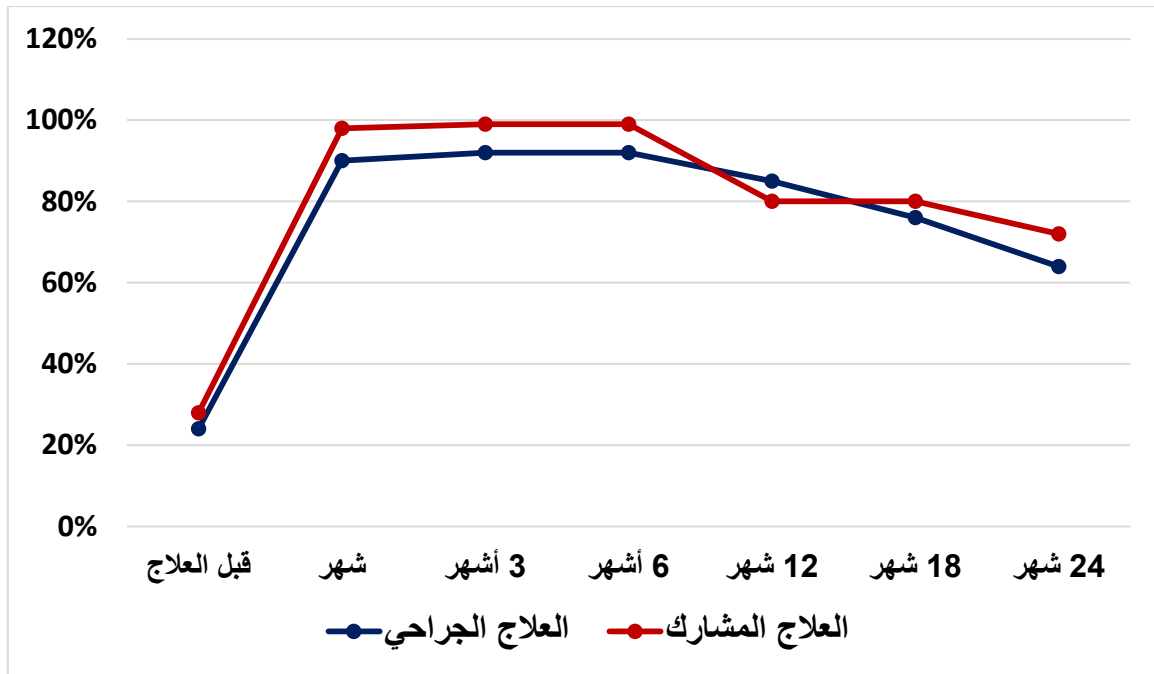
9- تغير PSA بعد العلاج:

كانت نسبة المرضى الذين لديهم PSA 1 نانوغرام/مل أو أقل بعد سنتين في مجموعة العلاج الجراحي 64%، وفي مجموعة العلاج المشترك 72%، وعند إجراء الاختبارات الإحصائية كان الفرق في نسبة PSA الأقل من 1 نانوغرام/مل بين المجموعتين هام إحصائياً حيث كانت قيمة $P \text{ Value} = 0.04$ (<0.05)

يوضح الجدول (4) نسبة PSA الأقل من 1 نانوغرام/مل بعد الجراحة في المجموعتين

الجدول (4) توزع المرضى حسب قيمة PSA بعد العلاج

نسبة المرضى مع $PSA \geq 4$ نانوغرام/مل	قبل العلاج	شهر	3 أشهر	6 أشهر	12 شهر	18 شهر	24 شهر
العلاج الجراحي	24%	60%	60%	64%	60%	64%	64%
العلاج المشترك	28%	68%	68%	68%	72%	68%	72%
P Value		0.04					



الشكل (36) نسبة المرضى مع $PSA \geq 1$ نانوغرام/مل

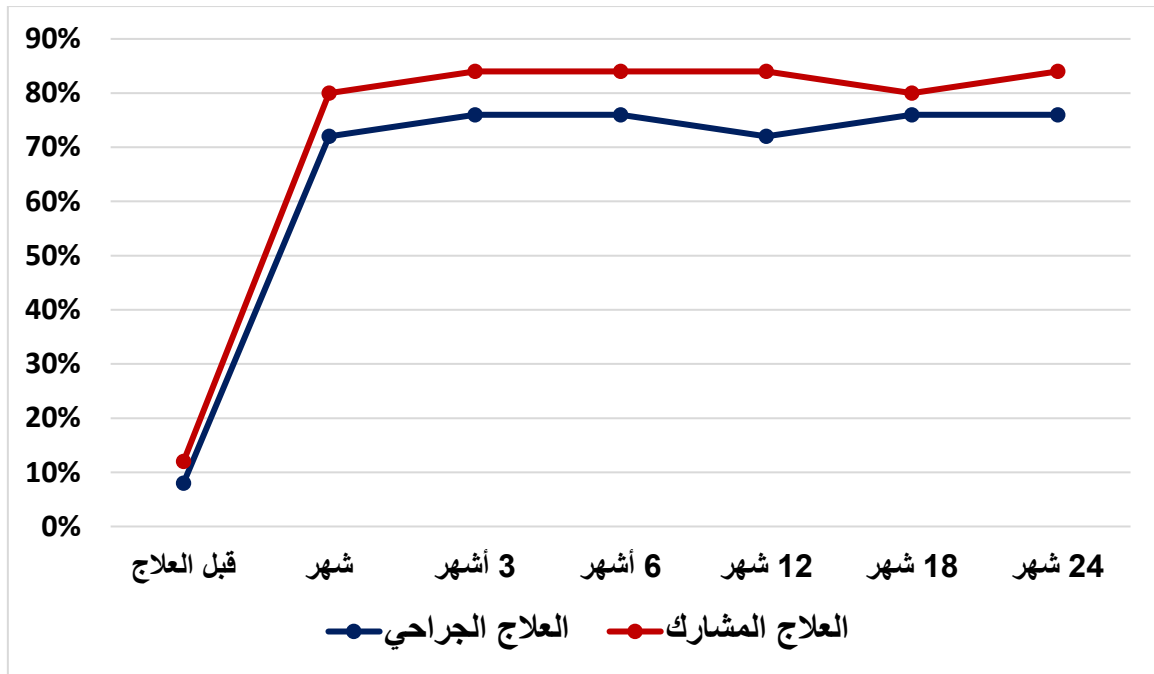
10- تغير التيستوستيرون بعد العلاج:

كانت نسبة المرضى الذين لديهم التيستوستيرون 50 نانوغرام/دل أو أقل بعد سنتين في مجموعة العلاج الجراحي 76%، وفي مجموعة العلاج المشترك 84%، وعند إجراء الاختبارات الإحصائية كان الفرق في نسبة التيستوستيرون الأقل من 50 نانوغرام/دل بين المجموعتين هام إحصائياً حيث كانت قيمة P Value = 0.03 (<0.05)

يوضح الجدول (4) نسبة التيستوستيرون الأقل من 50 نانوغرام/دل بعد الجراحة في المجموعتين

الجدول (5) توزع المرضى حسب قيمة التيستوستيرون بعد العلاج

نسبة المرضى مع التيستوستيرون ≥ 50 نانوغرام/دل	قبل العلاج	شهر	3 أشهر	6 أشهر	12 شهر	18 شهر	24 شهر
العلاج الجراحي	8%	72%	76%	76%	76%	76%	76%
العلاج المشترك	12%	80%	84%	84%	84%	84%	84%
P Value		0.03					



الشكل (37) نسبة المرضى مع التستوستيرون ≥ 50 نانوغرام/دل

الفصل الثالث

مناقشة نتائج البحث

تم استخدام مضادات الأندروجين من الجيل الأول (الفلوتاميد Flutamide والبيكالوتاميد Bicalutamide) في دراستنا، وكانت جيدة التحمل بشكل عام، وكانت التأثيرات الجانبية المبلغ عنها متوافقة مع تلك التي تم العثور عليها في الدراسات الأخرى (118-120) علاوة على ذلك، مع التعرض لفترة طويلة للفلوتاميد والبيكالوتاميد لم تكن هناك زيادات في حدوث التأثيرات الجانبية الخطيرة خاصة السمية الكبدية. كان الإسهال هو التأثير الجانبي الثاني من حيث الشيوع بعد الهبات الساخنة عند المرضى الذين يتلقون فلوتاميد مع استئصال الخصية. تكون الاضطرابات الكبدية بشكل عام خفيفة وتميل إلى الاختفاء بشكل عفوي بعد تخفيض الجرعة، (119) ولم تؤدي إلى حالات الانسحاب من العلاج في دراستنا. كما يعتبر الإسهال خفيفاً في معظم الحالات ولا يستدعي إيقاف العلاج، ويمكن علاجه بالأدوية وكثرة السوائل لمنع التجفاف. (120)

إن إجراء متابعة مديدة للمرضى يساعد في تأكيد نتائج الفعالية وتقييم السلامة على المدى الطويل لحصار الأندروجين المشترك. كانت نتائج دراستنا مشابهة لتلك الخاصة بدراسة المنظمة الأوروبية للأبحاث و علاج السرطان الدراسة رقم 30853 والتي تم فيها اختيار المرضى بشكل عشوائي لتلقي حصار الأندروجين المشترك (الفلوتاميد والهرمون المطلق لموجهات الأفتاد GnRH) أو استئصال الخصية. (121) في تلك الدراسة، أشارت المتابعة لمدة 5 سنوات إلى أن العلاج المشترك أفضل

إحصائياً من حيث الترقى والبقاء بدون ورم. كما وجدت دراسة الهيئة الوطنية للسرطان أن نسبة البقاء الخالية من الورم في العلاج المشترك (الفلوتاميد والهرمون المطلق لموجهات الأفتاد GnRH) مقارنة مع الهرمون المطلق لموجهات الأفتاد GnRH لوحده (122) وفي تلك الدراسة كانت الفائدة القصوى لحصار الأندروجين أكثر وضوحاً في المرضى منخفضي الخطورة الذين لديهم حالة جيدة والحد الأدنى من المرض. وفي المقابل وجدت العديد من الدراسات الأخرى عدم وجود فرق هام إحصائياً بين العلاج المشترك مقارنة بالإخصاء. (11)

في دراستنا تم اختيار استئصال الخصية بدلاً من الهرمون المطلق لموجهات الأفتاد GnRH ، لتجنب ظاهرة زيادة شدة الأعراض flare التي تحدث في المرحلة الأولى للعلاج باستخدام الهرمون المطلق لموجهات الأفتاد GnRH عند 5٪ من المرضى (124). يسمح هذا الاختيار أيضاً باختبار الفعالية الحقيقية لمضاد الأندروجين، والتي ترتبط بتأثير مضاد الأندروجين لوحده وليس التأثير المعاكس لظاهرة زيادة شدة الأعراض flare التي قد تحدث في المرحلة الأولى للعلاج باستخدام الهرمون المطلق لموجهات الأفتاد GnRH .

وجدت الدراسات أن العودة الطبيعية المبكرة لـ PSA يتنبأ باستجابة محسنة طويلة المدى للعلاج الهرموني من حيث الفاصل الزمني لتطور المرض والوفاة. أدى العلاج المشترك إلى زيادة فرصة حصول المريض على مستويات PSA طبيعية خلال فترة أقصر من العلاج، وبالتالي أدى إلى تحسين احتمال وجود فترة أطول خالية من الورم والحصول على بقيا أفضل. وتتفق هذه النتيجة مع نتائج دراسة سابقة للنيلوتاميد الهرمون المطلق لموجهات الأفتاد GnRH مقارنة بالنيلوتاميد لوحده، حيث تم الإبلاغ عن فترة

أطول خالية من الورم والحصول على بقيا أفضل لدى المرضى الذين عادت تراكيز PSA لديهم لمستوياتها الطبيعية بفترة أقصر بغض النظر عن مجموعة العلاج. (124)

يتم أخذ الفلوتاميد ٣ مرات يومياً وبالتالي يحتاج مطاوعة أكبر من المرضى مقارنة مع البيكالوتاميد والنيلوتاميد اللذان يوفران راحة أكبر للمرضى بنظام الجرعات مرة واحدة يومياً، ويعتبر الالتزام مهماً بشكل خاص لدى كبار السن الذين يؤثر عليهم سرطان البروستات بشكل رئيسي. وعلى الرغم من مطاوعة المرضى الجيدة مع النيلوتاميد إلا أنه لم يستخدم في دراستنا؛ حيث تم استخدام كل من الفلوتاميد أو البيكالوتاميد لتوافرها بشكل جيد وبسبب الفرق الكبير بالتكلفة مقارنة مع النيلوتاميد (تكلفة النيلوتاميد حوالي ١٠٠ ضعف كل من الفلوتاميد أو البيكالوتاميد). (125,126)

مما سبق نستنتج أن البقايا الخالية من الورم أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، ونستنتج أيضاً أن تحسن PSA بعد العلاج أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

الفصل الرابع

المقارنة مع الدراسات العالمية

يوجد بعض الدراسات العالمية المشابهة لدراستنا مثل دراسة **Onozawa et al** (١٠) في جامعة Chiba الدولية في اليابان عام ٢٠١٨ على ١٣٧٧٤ مريض سرطان بروتستات. كانت نسبة المرضى فوق ٨٠ سنة ٢١,٦٪. تم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة الضهي باستخدام علاج واحد (سواء جراحي أو بدواء واحد فقط) وشملت ٥٣٩٥ مريضاً، ومجموعة حصر الأندروجين باستخدام العلاج المشترك وشملت ٨٣٧٩ مريضاً. كانت نسبة المرضى بدون ورم بعد ٥ سنوات: ٦٥,٦٪ في مجموعة العلاج المشترك، و ٥٩,٦٪ في مجموعة العلاج الوحيد. وجدت أن المدة الخالية من الورم أفضل في مجموعة العلاج المشترك، وكان هذا الفرق هام إحصائياً في كل المجموعات الفرعية عدا المجموعات عالية الخطر (PSA أكبر من ٥٠٠ نانوغرام/مل، T4، N1، M1، عالي الخطورة بتصنيف J-CAPRA)

وأجرى أيضاً **Eisenberger et al** (١١) دراسة في أمريكا عام ١٩٩٨. شملت ١٣٨٧ مريض سرطان بروتستات، وكان متوسط العمر ٧٠,٢٥ سنة. تم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة الضهي باستخدام الجراحة فقط وشملت ٦٨٧ مريضاً، ومجموعة حصر الأندروجين باستخدام الجراحة مع flutamide وشملت ٧٠٠ مريض. متوسط الفترة الخالية من الورم بعد متابعة ل ٥ سنوات : ٢٠,٤ شهر في مجموعة العلاج المشترك، ١٨,٦ شهر في مجموعة العلاج الوحيد. لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة البقاء بين المجموعتين، ووجدت أن تحسن PSA بعد العلاج أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

كما أجرى **Dijkman et al** (١٢) دراسة في مشفى Nijmegen الجامعي في هولندا عام ١٩٩٧. شملت ٤٥٧ مريض سرطان بروتستات متقدم، تم تقسيم العينة لمجموعتين: مجموعة الضهي باستخدام الجراحة فقط وشملت ٢٣٢ مريضاً، ومجموعة حصر الأندروجين باستخدام الجراحة مع nilutamide وشملت ٢٢٥ مريض. كانت نسبة المرضى بدون ورم بعد ٥ سنوات: ٢٠٪ في مجموعة

العلاج المشترك، و ١٢٪ في مجموعة العلاج الوحيد. وجدت أن المدة الخالية من الورم أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، ووجدت أن تحسن PSA بعد العلاج أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

وأجرى كذلك <Samson et al> (١٣) دراسة في أمريكا عام ٢٠٠٢، وهي مراجعة منهجية Systematic Review للدراسات العالمية المشابهة. شملت ٦٨٧١ مريض سرطان بروتستات. وجدت أن المدة الخالية من الورم بعد ٥ سنوات أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، بينما لم تجد فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة مجموعتي العلاج للمرضى منخفضي الخطورة.

عند مقارنة مستوى PSA بعد العلاج وجدت دراستنا أن العلاج المشترك أدى لتحسن أكبر، كما وجدت فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين، وهو ما يتفق مع دراسة <Eisenberger et al> (١١) ودراسة <Dijkman et al> (١٢)؛ بينما لم يدرس <Onozawa et al> (١٠) مستوى PSA بعد العلاج.

عند مقارنة البقيا بدون ورم وجدت دراستنا أن العلاج المشترك أدى لمعدل بقيا أكبر، كما وجدت فرقاً هاماً إحصائياً بين المجموعتين، وهو ما يتفق مع دراسة <Dijkman et al> (١٢) التي وجدت فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة البقيا بدون ورم بين المجموعتين، بينما وجدت دراسة <Onozawa et al> (١٠) فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة المرضى ما عدا المرضى عاليي الخطورة، ووجدت دراسة <Samson et al> (١٣) فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة المرضى عاليي الخطورة فقط، ولم تجد دراسة <Eisenberger et al> (١١) فرقاً هاماً إحصائياً عند مقارنة البقيا بدون ورم بين المجموعتين.

تتمثل العوائق الرئيسية لمقارنة نتائج الدراسات الأخرى مع دراستنا في اختلاف حجم الورم وتصنيفه، ونوع العلاج الهرموني، ومتوسط العمر، والأمراض المرافقة، والأعراق؛ وهذه العوامل كلها تؤثر على موثوقية المقارنة وتتطلب أخذها بالحسبان.

الجدول (6) نتائج الدراسات العالمية المشابهة

المقارنة		دراستنا	<Onozawa et al>(١٠)	<Eisenberger et al>(١١)	<Dijkman et al>(١٢)	<Samson et al>(١٣)
صفات الدراسة	المكان	سوريا	اليابان	أمريكا	هولندا	أمريكا
	الزمان	2023	2018	1998	1997	2002
صفات العينة	عدد العينة	50	13774	1378	457	7871
مقارنة الإنذار بين المجموعتين	نسبة البقيا دون ورم	فرق هام	فرق هام في المرضى منخفضي الخطورة	فرق غير هام	فرق هام	فرق هام في المرضى عاليي الخطورة
	تحسن PSA بعد الجراحة	فرق هام	–	فرق هام	فرق هام	–

الفصل الخامس

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

وجدنا أن المدة الخالية من الورم أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً، ووجدنا أيضاً أن تحسن PSA بعد العلاج وتحسن التيستوستيرون بعد العلاج أفضل في مجموعة العلاج المشترك وكان هذا الفرق هاماً إحصائياً.

التوصيات:

من واقع النتائج التي خلصت إليها دراستنا ننصح بالآتي:

- تطبيق العلاج الهرموني المشترك عند مرضى سرطان البروستات المتقدم المنتشر للعظم الذين يستطب لديهم العلاج الهرموني
- إجراء دراسة متعددة المراكز تشمل عينة أكبر
- متابعة المرضى لفترة أطول
- إجراء دراسة مقارنة بين الأنواع المختلفة للعلاج الهرموني

المراجع

1. Konety, B. R.; Williams, R. D. Smith's General Urology. 19 th Ed, HumanaPress, NY USA, 2020, 654–691.
2. the European association of urology guidelines, Prostate cancer 2020 edition.
3. National Comprehensive cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2.2014.
4. Lu–Yao GL, Yao SL. Population–based study of long term survival in patients with clinically localized prostate cancer. Lancet 2008;349:906–10.
5. Issac JT, Lundmo PJ, Berges R. Androgen regulation of programmed death of normal and malignant prostatic cells. J Androl 2017;13:457–64.
6. Labrie F, Dupont A, Cusan L. Combination therapy with flutamide and medical (LHRH agonist) or surgical castration in advanced prostate cancer: 7–year clinical experience. J Steroid Biochem Mot 1990;37:943–50.
7. Kerr JFR, Searle JW. Deletion of cells by apoptosis during castration induced involution of the rat prostate. Vichows Arch Cell Pathol 2001;13:87–102.

8. Huggins C. Studies on prostate cancer. The effect of castration on advanced cancer of the prostate gland. *Arch Surg* 1998;43:209–23.
9. Westin P, Statin P, Damber JE, et al. Castration therapy rapidly induces apoptosis in a minority and decreases cell proliferation in a majority of human prostatic tumors. *Am J Path* 2005;146:1368–75.
10. Onozawa, M., Akaza, H., Hinotsu, S., Oya, M., Ogawa, O., Kitamura, T., Suzuki, K., Naito, S., Namiki, M., Nishimura, K., Hirao, Y., & Tsukamoto, T. (2018). Combined androgen blockade achieved better oncological outcome in androgen deprivation therapy for prostate cancer: Analysis of community-based multi-institutional database across Japan using propensity score matching. *Cancer medicine*, 7(10), 4893–4902.
11. Eisenberger, M. A., Blumenstein, B. A., Crawford, E. D., Miller, G., McLeod, D. G., Loehrer, P. J., Wilding, G., Sears, K., Culkin, D. J., Thompson, I. M., Jr, Bueschen, A. J., & Lowe, B. A. (1998). Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*, 339(15), 1036–1042.
12. Dijkman, G. A., Janknegt, R. A., De Reijke, T. M., & Debruyne, F. M. (1997). Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *The Journal of urology*, 158(1), 160–163.
13. Samson, D. J., Seidenfeld, J., Schmitt, B., Hasselblad, V., Albertsen, P. C., Bennett, C. L., Wilt, T. J., & Aronson, N. (2002). Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with

- combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*, 95(2), 361–376.
14. Plata Bello, A., & Concepcion Masip, T. (2014). Prostate cancer epidemiology. *Archivos espanoles de urologia*, 67(5), 373–382.
 15. Hsing, A. W., & Chokkalingam, A. P. (2006). Prostate cancer epidemiology. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 11, 1388–1413.
 16. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394–424.
 17. Desai, K., McManus, J. M., & Sharifi, N. (2021). Hormonal Therapy for Prostate Cancer. *Endocrine reviews*, 42(3), 354–373.
 18. Rawla P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World journal of oncology*, 10(2), 63–89.
 19. Perdana, N. R., Mochtar, C. A., Umbas, R., & Hamid, A. R. (2016). The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta medica Indonesiana*, 48(3), 228–238.
 20. Matsushita, M., Fujita, K., & Nonomura, N. (2020). Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1447.
 21. Gandaglia, G., Leni, R., Bray, F., Fleshner, N., Freedland, S. J., Kibel, A., Stattin, P., Van Poppel, H., & La Vecchia, C. (2021).

- Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *European urology oncology*, 4(6), 877–892.
22. Cox, M. C., Dahut, W. L., & Figg, W. D. (2006). The use of thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Urologic oncology*, 24(3), 246–249.
 23. Shirakawa, T., Fujisawa, M., & Gotoh, A. (2008). Gene therapy in prostate cancer: past, present and future. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 13, 2115–2119
 24. Humphrey P. A. (2017). *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 7(10), a030411.
 25. Inaba, H., Kimura, T., Onuma, H., Sato, S., Kido, M., Yamamoto, T., Fukuda, Y., Takahashi, H., & Egawa, S. (2020). Tumor Location and Pathological Features of Latent and Incidental Prostate Cancer in Contemporary Japanese Men. *The Journal of urology*, 204(2), 267–272.
 26. Paner, G. P., Stadler, W. M., Hansel, D. E., Montironi, R., Lin, D. W., & Amin, M. B. (2018). Updates in the Eighth Edition of the Tumor–Node–Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *European urology*, 73(4), 560–569.
 27. Compérat E. (2018). Changes of Tumour–Node–Metastasis Staging in 2017: Concepts and Evolutions in the European and American Continents. *European urology*, 73(4), 570–571.
 28. Swanson, G. P., Trevathan, S., Hammonds, K. A. P., Speights, V. O., & Hermans, M. R. (2021). Gleason Score Evolution and the Effect

- on Prostate Cancer Outcomes. *American journal of clinical pathology*, 155(5), 711–717.
29. Mithal, P., Howard, L. E., Aronson, W. J., Kane, C. J., Cooperberg, M. R., Terris, M. K., Amling, C. L., & Freedland, S. J. (2015). Prostate-specific antigen level, stage or Gleason score: which is best for predicting outcomes after radical prostatectomy, and does it vary by the outcome being measured? Results from Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 22(4), 362–366.
 30. Wang, X., Zhang, Y., Ji, Z., Yang, P., & Tian, Y. (2021). Old men with prostate cancer have higher risk of Gleason score upgrading and pathological upstaging after initial diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 19(1), 18.
 31. Tourville, E. A., & Nguyen, M. M. (2013). Prostate cancer detection by using digital rectal examination: contemporary practice patterns in the United States. *Clinical genitourinary cancer*, 11(3), 263–269.
 32. Lukes, M., Urban, M., Záleský, M., Zachoval, R., Heráček, J., & Zdárský, E. (2001). Prostate-specific antigen: current status. *Folia biologica*, 47(2), 41–49.
 33. Rao, A. R., Motiwala, H. G., & Karim, O. M. (2008). The discovery of prostate-specific antigen. *BJU international*, 101(1), 5–10.

34. Ferraro, S., & Biganzoli, E. M. (2022). Association between total prostate-specific antigen (tPSA), free/tPSA, and prostate cancer mortality. *BJU international*, 129(3), 418.
35. Thanigasalam, R., Mancuso, P., Tsao, K., & Rashid, P. (2009). Prostate-specific antigen velocity (PSAV): a practical role for PSA?. *ANZ journal of surgery*, 79(10), 703–706.
36. Nordström, T., Akre, O., Aly, M., Grönberg, H., & Eklund, M. (2018). Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*, 21(1), 57–63.
37. Smeenge, M., Barentsz, J., Cosgrove, D., de la Rosette, J., de Reijke, T., Eggener, S., Frauscher, F., Kovacs, G., Martin, S. F., Misch, M., Pinto, P., Rastinehad, A., Rouviere, O., Salomon, G., Polascik, T., Walz, J., Wijkstra, H., & Marberger, M. (2012). Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU international*, 110(7), 942–948.
38. Xu, G., Li, J. H., Xiang, L. H., Yang, B., Chen, Y. C., Sun, Y. K., Zhao, B. H., Wu, J., Sun, L. P., & Xu, H. X. (2023). Transrectal ultrasound examination of prostate cancer guided by fusion imaging of multiparametric MRI and TRUS: avoiding unnecessary mpMRI-guided targeted biopsy. *Asian journal of andrology*, 25(3), 410–415.
39. Patel, A. R., & Jones, J. S. (2009). Optimal biopsy strategies for the diagnosis and staging of prostate cancer. *Current opinion in urology*, 19(3), 232–237.

40. Borboroglu, P. G., Sur, R. L., Roberts, J. L., & Amling, C. L. (2001). Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *The Journal of urology*, 166(3), 866–870.
41. Montironi, R., Scattoni, V., Mazzucchelli, R., Lopez–Beltran, A., Bostwick, D. G., & Montorsi, F. (2006). Atypical foci suspicious but not diagnostic of malignancy in prostate needle biopsies (also referred to as "atypical small acinar proliferation suspicious for but not diagnostic of malignancy"). *European urology*, 50(4), 666–674.
42. Boevé, L. M. S., Bloemendal, F. T., de Bie, K. C. C., van Haarst, E. P., Krul, E. J. T., de Bruijn, J. J., Beems, S., Vanhommerig, J. W., Hovius, M. C., Ruiter, A. E. C., Lagerveld, B. W., & van Andel, G. (2023). Cancer detection and complications of transperineal prostate biopsy with antibiotics when indicated. *BJU international*, 132(4), 397–403.
43. Lughezzani, G., Sun, M., Budäus, L., Thuret, R., Shariat, S. F., Perrotte, P., & Karakiewicz, P. I. (2010). Effect of the number of biopsy cores on prostate cancer detection and staging. *Future oncology* (London, England), 6(3), 381–390.
44. Schaufler, C., Daigle, R., Singhaviranon, S., Gjertson, C. K., Albertsen, P. C., & Ristau, B. T. (2022). How many cores are enough? Optimizing the transperineal prostate biopsy template. *Urologic oncology*, 40(5), 191.e1–191.e7.

45. Hansson, N., Moll, F., Schultheiss, D., & Krischel, M. (2016). Remembering Charles B. Huggins' Nobel Prize for Hormonal Treatment of Prostatic Cancer at its 50th Anniversary. *European urology*, 69(6), 971–972.
46. Shim, M., Bang, W. J., Oh, C. Y., Lee, Y. S., & Cho, J. S. (2019). Effectiveness of three different luteinizing hormone–releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investigative and clinical urology*, 60(4), 244–250.
47. Labrie F. (2004). Medical castration with LHRH agonists: 25 years later with major benefits achieved on survival in prostate cancer. *Journal of andrology*, 25(3), 305–313.
48. Klotz L. (2008). Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, 22(2), 331–340.
49. Mukha, R. P., Kumar, S., & Kekre, N. S. (2010). Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*, 26(1), 133–138.
50. Ravi, P., & Choudhury, A. D. (2023). Defining Patient Benefits from High–intensity Intermittent Therapy for Hormone–sensitive Prostate Cancer. *European urology focus*, 9(3), 419–421.
51. Alva, A., & Hussain, M. (2014). Intermittent androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer. *Current treatment options in oncology*, 15(1), 127–136.

52. Dellis, A., & Papatsoris, A. (2017). Therapeutic outcomes of the LHRH antagonists. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 17(5), 481–488.
53. Karvonen, U., Jänne, O. A., & Palvimo, J. J. (2002). Pure antiandrogens disrupt the recruitment of coactivator GRIP1 to colocalize with androgen receptor in nuclei. *FEBS letters*, 523(1–3), 43–47.
54. Madan, R. A., Bilusic, M., Stein, M. N., Donahue, R. N., Arlen, P. M., Karzai, F., Plimack, E., Wong, Y. N., Geynisman, D. M., Zibelman, M., Mayer, T., Strauss, J., Chen, G., Rauckhorst, M., McMahon, S., Couvillon, A., Steinberg, S., Figg, W. D., Dahut, W. L., Schlom, J., ... Gulley, J. L. (2023). Flutamide With or Without PROSTVAC in Non-metastatic Castration Resistant (M0) Prostate Cancer. *The oncologist*, 28(7), 642–e561.
55. Sharma, A., Jayasena, C. N., & Dhillon, W. S. (2022). Regulation of the Hypothalamic–Pituitary–Testicular Axis: Pathophysiology of Hypogonadism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 51(1), 29–45.
56. Stephens–Shields, A. J., Snyder, P. J., Ellenberg, S. S., Taylor, L., & Bhasin, S. (2022). Relation of Testosterone, Dihydrotestosterone, and Estradiol With Changes in Outcomes Measures in the Testosterone Trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 107(5), 1257–1269.
57. Joshua Cohen, D., ElBaradie, K., Boyan, B. D., & Schwartz, Z. (2021). Sex-specific effects of 17 β -estradiol and dihydrotestosterone

(DHT) on growth plate chondrocytes are dependent on both ER α and ER β and require palmitoylation to translocate the receptors to the plasma membrane. *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*, 1866(12), 159028.

58. Shelby, M. K., Crouch, D. J., Black, D. L., Robert, T. A., & Heltsley, R. (2011). Screening indicators of dehydroepiandrosterone, androstenedione, and dihydrotestosterone use: a literature review. *Journal of analytical toxicology*, 35(9), 638–655.
59. Holland, J., Bandelow, S., & Hogervorst, E. (2011). Testosterone levels and cognition in elderly men: a review. *Maturitas*, 69(4), 322–337.
60. Schweizer, M. T., Hancock, M. L., Getzenberg, R. H., & Yu, E. Y. (2018). Hormone levels following surgical and medical castration: defining optimal androgen suppression. *Asian journal of andrology*, 20(4), 405–406.
61. Itty, S., & Getzenberg, R. H. (2020). How do we define "castration" in men on androgen deprivation therapy?. *Asian journal of andrology*, 22(5), 441–446.
62. Kolinsky, M., Rescigno, P., & de Bono, J. S. (2016). Chemical or Surgical Castration—Is This Still an Important Question?. *JAMA oncology*, 2(4), 437–438.
63. Tran, K., & McGill, S. (2021). Treatment Sequences of Androgen Receptor–Targeted Agents for Prostate Cancer. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

64. Garje, R., Chennamadhavuni, A., Mott, S. L., Chambers, I. M., Gellhaus, P., Zakharia, Y., & Brown, J. A. (2020). Utilization and Outcomes of Surgical Castration in Comparison to Medical Castration in Metastatic Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer*, 18(2), e157–e166.
65. Gaither, T. W., Kwan, L., Villatoro, J., & Litwin, M. S. (2022). Quality of life in low-income men after surgical castration for metastatic prostate cancer. *Urologic oncology*, 40(7), 343.e7–343.e14.
66. Bosset, P. O., Albiges, L., Seisen, T., de la Motte Rouge, T., Phé, V., Bitker, M. O., & Rouprêt, M. (2012). Current role of diethylstilbestrol in the management of advanced prostate cancer. *BJU international*, 110(11 Pt C), E826–E829.
67. Turo, R., Smolski, M., Esler, R., Kujawa, M. L., Bromage, S. J., Oakley, N., Adeyoku, A., Brown, S. C., Brough, R., Sinclair, A., & Collins, G. N. (2014). Diethylstilboestrol for the treatment of prostate cancer: past, present and future. *Scandinavian journal of urology*, 48(1), 4–14.
68. Christoforou, P., Christopoulos, P. F., & Koutsilieris, M. (2014). The role of estrogen receptor β in prostate cancer. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 20(1), 427–434.
69. Klotz, L., McNeill, I., & Fleshner, N. (2000). A phase 1–2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *The Journal of urology*, 161(1), 169–172.

70. Schally, A. V., Block, N. L., & Rick, F. G. (2017). Discovery of LHRH and development of LHRH analogs for prostate cancer treatment. *The Prostate*, 77(9), 1036–1054.
71. Couty, M., Dusaud, M., Miro-Padovani, M., Zhang, L., Zadigue, P., Zargarian, L., Lequin, O., de la Taille, A., Delbe, J., Hamma-Kourbali, Y., & Amiche, M. (2021). Antitumor Activity and Mechanism of Action of Hormonotoxin, an LHRH Analog Conjugated to Dermaseptin-B2, a Multifunctional Antimicrobial Peptide. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11303.
72. Bubley G. J. (2001). Is the flare phenomenon clinically significant?. *Urology*, 58(2 Suppl 1), 5–9.
73. Vis, A. N., van der Sluis, T. M., Al-Itejawi, H. H. M., van Moorselaar, R. J. A., & Meuleman, E. J. H. (2015). Risk of disease flare with LHRH agonist therapy in men with prostate cancer: myth or fact?. *Urologic oncology*, 33(1), 7–15.
74. Raja, T., Sud, R., Addla, S., Sarkar, K. K., Sridhar, P. S., Talreja, V., Jain, M., & Patil, K. (2022). Gonadotropin-releasing hormone agonists in prostate cancer: A comparative review of efficacy and safety. *Indian journal of cancer*, 59(Supplement), S142–S159.
75. Moul J. W. (2014). Utility of LHRH antagonists for advanced prostate cancer. *The Canadian journal of urology*, 21(2 Supp 1), 22–27
76. Crawford, E. D., & Hou, A. H. (2009). The role of LHRH antagonists in the treatment of prostate cancer. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 23(7), 626–630.

77. Koechling, W., Hjortkjaer, R., & Tankó, L. B. (2010). Degarelix, a novel GnRH antagonist, causes minimal histamine release compared with cetorelix, abarelix and ganirelix in an ex vivo model of human skin samples. *British journal of clinical pharmacology*, 70(4), 580–587.
78. Torri, V., & Floriani, I. (2005). Cyproterone acetate in the therapy of prostate carcinoma. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Societa italiana di ecografia urologica e nefrologica*, 77(3), 157–163.
79. Appu, S., Lawrentschuk, N., Grills, R. J., & Neerhut, G. (2005). Effectiveness of cyproterone acetate in achieving castration and preventing luteinizing hormone releasing hormone analogue induced testosterone surge in patients with prostate cancer. *The Journal of urology*, 174(1), 140–142.
80. Rashid, M., Shamshavali, K., & Chhabra, M. (2019). Efficacy and Safety of Nilutamide in Patients with Metastatic Prostate Cancer who Underwent Orchiectomy: A Systematic Review and Metaanalysis. *Current clinical pharmacology*, 14(2), 108–115.
81. Mirzaei, A., Akbari, M. R., Tamehri Zadeh, S. S., Khatami, F., Mashhadi, R., & Aghamir, S. M. K. (2022). Novel combination therapy of prostate cancer cells with arsenic trioxide and flutamide: An in-vitro study. *Tissue & cell*, 74, 101684
82. Iversen P. (2003). Bicalutamide monotherapy for early stage prostate cancer: an update. *The Journal of urology*, 170(6 Pt 2), S48–S54.

83. Chodak G. W. (2005). Maximum androgen blockade: a clinical update. *Reviews in urology*, 7 Suppl 5(Suppl 5), S13–S17.
84. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, et al; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009 Aug;115(15):3437–45
85. Oh WK, Manola J, Bittman L, et al. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003 Jul;62(1):99–104
86. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al. Bicalutamidemonotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial *EurUrol* 2002 Nov;42(5):481–90
87. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *EurUrol* 2010 Jan;57(1):49–59
88. Mottet N, Goussard M, Loulidi S, et al. Intermittent versus continuous maximal androgen blockade in metastatic (D2) prostate cancer patients. A randomized trial. *EurUrolSuppl* 2009;8(4):131.
89. Kane T. (2021). Early vs. Late Androgen Suppression Therapy for Advanced Prostate Cancer. *The American journal of nursing*, 121(1), 25.

90. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, et al. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. Clin Prostate Cancer 2003 Jun;2(1):41–5
91. Potosky et al., 2001. Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al: Quality of life outcomes after primary androgen deprivation therapy: Results from the prostate cancer outcomes study. J Clin Oncol 2001; 19:3750–3757.
92. Braga–Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen–deprivation therapy. J Clin Oncol 2006 Aug 24(24):3979–83
93. McLeod DG, Iverson P. Gynecomastia in patients with prostate cancer a review of treatment options. Urology 2000;56 713–720
94. Voegeli, T. A., Kurtz, A., Grimm, M. O., Effert, P., & Eckardt, K. U. (2005). Anemia under androgen deprivation: influence of flutamide, cyproteroneacetate and orchiectomy on the erythropoietin system. Hormone and metabolic research = Hormon– und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme, 37(2), 89–93.
95. Aziz, N. A., & Heyns, C. F. (2008). Evaluation of core and surface body temperatures, prevalence, onset, duration and severity of hot flashes in men after bilateral orchidectomy for prostate cancer. International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology, 34(1), 15–22.
96. Irani J, Salomon L, Oba R, et al. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadatropin–releasing hormone

- analogues for prostate cancer: a double– blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2) :147–54
97. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin–releasing hormone agonist therapy for prostate cancer, *J Urol* 2006 Jan;175(1):136–9; discussion 139
 98. Higano CS. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer. *UrolOncol* 2003;21(5):392–8
 99. Stathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer analysis of RTOG 92–02 *EurUrol* 2008 Oct;54(4)816–23
 100. Stewart AI, Scher HI, Chen MH, et al Prostate–specific antigen nadir and cancer specific mortality following hormonal therapy for prostate–specific antigen failure. *ClinOncol* 2005 Sep 23(27) 60–65
 101. Moore, C. N., & George, D. J. (2005). Update in the management of patients with hormone–refractory prostate cancer. *Current opinion in urology*, 15(3), 157–162.
 102. Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K. N., Oudard, S., Théodore, C., James, N. D., Turesson, I., Rosenthal, M. A., Eisenberger, M. A., & TAX 327 Investigators (2004). Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*, 351(15), 1502–1512.
 103. Johnson, H., Taylor, S., Peat, S., Booker, J., & Yorke, J. (2021). Evaluation of the safety and effectiveness of prostate–specific antigen

- (PSA) monitoring in primary care after discharge from hospital-based follow-up following prostate cancer treatment. *European journal of cancer care*, 30(4), e13389.
104. Pezaro, C., Woo, H. H., & Davis, I. D. (2014). Prostate cancer: measuring PSA. *Internal medicine journal*, 44(5), 433–440.
 105. Albertsen P. C. (2023). PSA testing, cancer treatment, and prostate cancer mortality reduction: What is the mechanism?. *Urologic oncology*, 41(2), 78–81.
 106. Warren, A. M., & Grossmann, M. (2022). Haematological actions of androgens. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 36(5), 101653.
 107. Khan, M. A., Singh, D., Fatma, H., Akhtar, K., Arjmand, F., Maurya, S., & Siddique, H. R. (2023). Antiandrogen enzalutamide induced genetic, cellular, and hepatic damages: amelioration by triterpene Lupeol. *Drug and chemical toxicology*, 46(2), 380–391.
 108. Heinrich, D., Bruland, Ø., Guise, T. A., Suzuki, H., & Sartor, O. (2018). Alkaline phosphatase in metastatic castration-resistant prostate cancer: reassessment of an older biomarker. *Future oncology (London, England)*, 14(24), 2543–2556.
 109. May, E. J., Viers, L. D., Viers, B. R., Kawashima, A., Kwon, E. D., Karnes, R. J., & Froemming, A. T. (2016). Prostate cancer post-treatment follow-up and recurrence evaluation. *Abdominal radiology (New York)*, 41(5), 862–876

110. Bantis, A., & Grammaticos, P. (2012). Prostatic specific antigen and bone scan in the diagnosis and follow-up of prostate cancer. Can diagnostic significance of PSA be increased?. Hellenic journal of nuclear medicine, 15(3), 241–246.
111. Rothberg, M. B., Enders, J. J., Kozel, Z., Gopal, N., Turkbey, B., & Pinto, P. A. (2022). The role of novel imaging in prostate cancer focal therapy: treatment and follow-up. Current opinion in urology, 32(3), 231–238.
112. Perachino M, Cavalli V, Bravi F. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone–releasing hormone therapy: prognostic significance? BJU Int 2010 Mar 1;105(5):648–51
113. Eckstein, N., & Haas, B. (2014). Clinical pharmacology and regulatory consequences of GnRH analogues in prostate cancer. European journal of clinical pharmacology, 70(7), 791–798.
114. Tucci, M., Leone, G., Buttigliero, C., Zichi, C., DI Stefano, R. F., Pignataro, D., Vignani, F., Scagliotti, G. V., & DI Maio, M. (2018). Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidence. Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology, 70(2), 144–151.
115. Mottet, N., Prayer–Galetti, T., Hammerer, P., Kattan, M. W., & Tunn, U. (2006). Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. BJU international, 98(1), 20–27.

116. Dal Col, L. S. B., Andrade, D. L., Gon, L. M., Capibaribe, D. M., Amaro, M. P., Truzzi, N. C. C., Malkomes, B. R., & Reis, L. O. (2022). Perception of castration value over cost in the metastatic prostate cancer scenario: a contemporary pharmacoeconomic perspective. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*, 48(1), 175–179.
117. Kumar, R. J., Barqawi, A., & Crawford, E. D. (2005). Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Reviews in urology*, 7 Suppl 5(Suppl 5), S37–S43.
118. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug–Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Flutamide. [Updated 2023 Mar 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548908/>
119. Langenstroer, P., Porter, H. J., 2nd, McLeod, D. G., & Thrasher, J. B. (2004). Direct gastrointestinal toxicity of flutamide: comparison of irradiated and nonirradiated cases. *The Journal of urology*, 171(2 Pt 1), 684–686.
120. Denis, L. J., Carneiro De Moura, J. L., Bono, A., Sylvester, R., Whelan, P., Newling, D. and Depauw, M.: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase 111 EORTC trial (30853). EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology*, 42 119, 1993.
121. Crawford, E. D., Eisenberger, M. A., McLeod, D. G., Spaulding, J. T., Benson, R., Don, F. A., Blumenstein, B. A., Davis, M. A. and

- Goodman, P. J.: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl. J. Med.* 321: 419, 1989.
122. Thurai Raja, R., Persad, R., Peters, J., & Bahl, A. (2005). The 'flare' phenomenon: should we be concerned?. *BJU international*, 96(1), 4–6.
123. Smith, J. A., Jr., Lange, p. H., Janknegt, R. A., Abhu, c. c. and deGery, A.: Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic, carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 157: 1329, 1997.
124. Ramsey, S., Veenstra, D., Clarke, L., Gandhi, S., Hirsch, M., & Penson, D. (2005). Is combined androgen blockade with bicalutamide cost-effective compared with combined androgen blockade with flutamide?. *Urology*, 66(4), 835–839.
125. Bayoumi, A. M., Brown, A. D., & Garber, A. M. (2000). Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(21), 1731–1739.

الملاحق



الموافقة المستنيرة على المشاركة بالبحث الذي عنوانه

تأثير الحصار الاندروجيني المشترك بتطبيق الاختصاص الجراحي ومضادات

الاندروجين عند مرضى سرطان البروستات المتقدم - دراسة مقارنة

أنا الطبيب معتمد مصطفى الحمش دراسات العليا (ماجستير) في اختصاص الجراحة البولية في كلية الطب البشري - جامعة دمشق، أنفذ هذا البحث الذي يهدف إلى دراسة فعالية علاج سرطان البروستات ويتضمن هذا البحث إجراء الاستقصاءات التالية: تجميع كافة المعلومات عن المرضى الذين راجعوا مشافي جامعة دمشق والمصابين بسرطان البروستات وسيتم ترتيب المعلومات ضمن استبيان خاص لكل مريض.

إن موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا يعني تزويدنا بالمعلومات المتعلقة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، علماً بأن هذه المعلومات ضرورية لمتابعة حالتكم الصحية، وأودّ أن أؤكد أن هذه المعلومات ستبقى سرية ولا يمكن لأحد الاطلاع عليها، كما سيتم ترميز المشاركين (إعطائهم أرقام دون ذكر أسماء)، وكذلك أتعهد بعدم إجراء أي استقصاء غير ضروري لحالة المريض وعدم إعطاء أي دواء تجريبي أو أي تدخل دوائي أو استقصائي من شأنه أن يؤدي المريض بقصد أو بغير قصد.

كما أود أن أشير إلى أن المشارك (المريض / الشاهد) لن يحصل على أية تعويضات أو أي مقابل مادي، كما أن رفض المشاركة ليس له أية تبعات وسينال حقه من العناية الطبية اللازمة. وعليه فإن المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها ولك حق الانسحاب متى شئت، فمن يرغب المشاركة فليسجل اسمه مع التوقيع أسفل هذه الاستمارة.

المخاطر والفوائد:

- لا توجد أي مخاطر للفحوص المجراة لدى المرضى المشاركين في البحث.

- الفوائد هي معرفة فعالية علاج سرطان البروستات.

الموافقة على المشاركة:

لقد اطلعت وأدركت محتوى الموافقة المستتيرة وأوافق طوعاً على أن أكون مشاركاً في هذا البحث، وأدرك أنني أملك فرصة الاستفسار عن أي أمر مع ضرورة الإجابة كما وأملك الحق في الانسحاب في أي وقت أشاء ودون أن يعرضني ذلك لأي ضرر وعليه أوقع.

الرقم المتسلسل للمشاركة ()

التوقيع

التاريخ / / .

ملاحظة

بالنسبة للأشخاص الذين لا يجيدون القراءة والكتابة، تم شرح هدف البحث لهم وأخذت موافقتهم الشفهية بحضور فرد من عائلته.

دمشق في / / .

د. معتصم الحمش 09124687290

البريد الإلكتروني Dr.MotasemAlhomesh@gmail.com

-Abstract-

Objective: This study aims to find out the prognosis and optimal treatment for prostate cancer among Syrians.

Materials and Methods: A retrospective cohort study conducted between April 2018 and April 2020, including 50 patients with prostate cancer. The type of treatment, PSA level, testosterone level, and tumor-free survival rate were studied, and then the data were collected and statistically analyzed.

Results: The mean pre-treatment PSA value in the surgical treatment group was 47.1 ng/ml, and in the combined treatment group was 49.3 ng/ml (P Value = 0.23). The mean pre-treatment testosterone value in the surgical treatment group was 1317.2 ng/dl, and in the combined treatment group was 1339.7 ng/dl (P Value = 0.19). Digital rectal exam was normal in 26% of patients, bone pain was present in 26%, and diagnosis was made using transrectal ultrasound in 82%. Tumor-free survival rate in the surgical treatment group was 36%, and in the combined treatment group was 44% (P value = 0.03). The proportion of patients with a PSA of 4 ng/mL or less after 2 years in the surgical treatment group was 64%, and in the combined treatment group was 72% (P value = 0.04). The proportion of patients with testosterone of 50 ng/dL or less after 2 years in the surgical treatment group was 76%, and in the combined treatment group was 84% (P value = 0.03)

Conclusions: We found that the tumor-free survival rate was better in the combined treatment group and this difference was statistically significant. We also found that the PSA improvement after treatment and the testosterone improvement after treatment were better in the combined treatment group and this difference was statistically significant.

Keywords: Prostate Cancer, Surgical Treatment, Combination Treatment, Prostate-Specific Antigen Level, Testosterone, Tumor-Free Survival Rate.

**Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education and Scientific Research
Damascus University
Faculty of Medicine**



The Effect of Combined Androgen Blockade by Surgical Castration and Antiandrogens for patients with Advanced Prostate Cancer – Comparative Study

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements
for the degree of Master in Urology**

By:

Motasem Al Hemsh

Supervised:

Prof. Mohammad AlTawil

Academic year:

2024