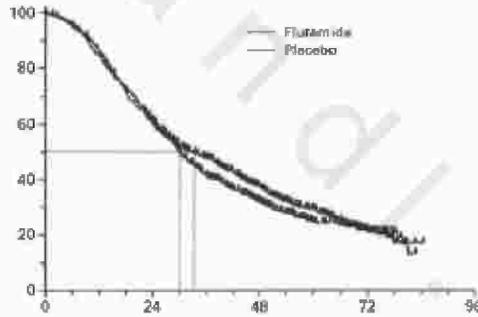


التاريخ الطبيعي

Natural History

السرطان المنتشر (الانتقالي) Metural Caner

قبل اكتشاف العلاج الهرموني الفعال عام ١٩٤١^(٤٣)، كان متوسط فترة البقاء على قيد الحياة للرجال المصابين بالسرطان المنتشر (الانتقالي) سنة واحدة تقريباً، وامتد أن بدأ استخدام مسبار العظام النووي radionucleotide bone scan في سنة ١٩٧٠م، ظلت معدلات البقاء على قيد الحياة للمصابين بسرطان البروستاتا ثابتة ومتشابهة بشكل واضح على مستوى العالم^(٤٤، ٤٥). وعلى الرغم من استخدام العلاج الهرموني المضاد للسرطان، إلا أن متوسط البقاء على قيد الحياة للمصابين يبلغ من ٢,٥ إلى ثلاثة سنوات، ويعيش عشر٪ منهم فقط مدة تزيد عن عشر سنوات الشكل رقم (٣).

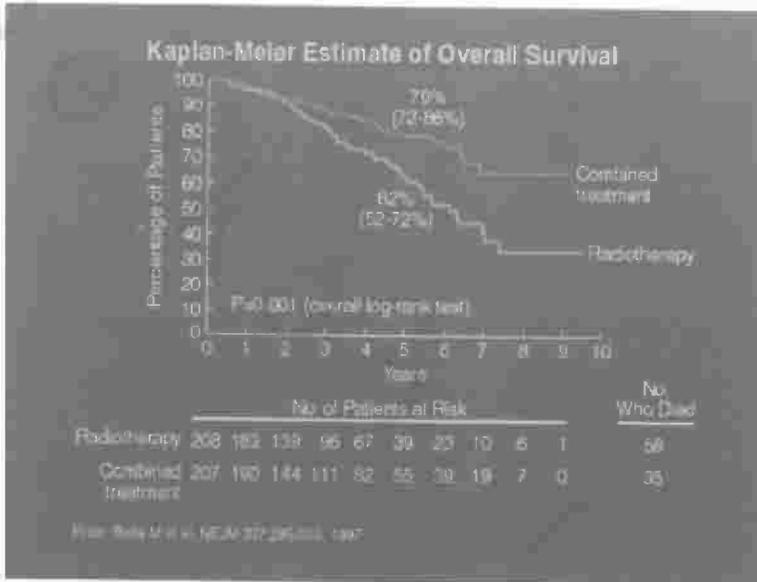


الشكل رقم (٣). المعدل الكلي للبقاء على قيد الحياة لمرضى مصابين بسرطان البروستاتا الانتقالي والسدين عولجوا بالهرمون الجبري أو هرمون الإطلاق مقابل أولئك الذين عولجوا بمادة محايدة أو بعلاج فلوتاميد.

السرطان الموضعي في مرحلة متقدمة Locally Advanced Cancer

حتى بدون وجود سرطان انتقالي مكتشف سريرياً، فإنه من الصعب السيطرة على السرطان الموضعي في مراحله متقدمة (مرحلة سريرية (T3-4,N0-1,M0)) بصفة دائمة، وهو يقصر متوسط العمر المتوقع بدرجة ملموسة^(٤٦، ٤٧).

ويشكل معدل البقاء على قيد الحياة لمدة عشر سنوات للمرضى الذين تم علاجهم بطرق تحفظية ٢٠٪ فقط^(٤٩، ٤٨). في حين أفاد بولا وزملاؤه أن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة ٥ سنوات باستخدام العلاج الإشعاعي بمفرده كان ٦٢٪ الشكل رقم (٤).



الشكل رقم (٤). المعدل الكلي للبقاء على قيد الحياة اعتباراً من تاريخ تشخيص الإصابة بسرطان بروستاتا موضعي متقدم، ولكن غير انتقالي، والذي يقارن نتائج العلاج الإشعاعي بمفرده مع نتائج العلاج الإشعاعي مع علاج اجتناب الأندروجينات لمدة ثلاث سنوات.

السرطان الموضعي السريري Clinically Localized Cancer

ينمو سرطان البروستاتا الموضعي السريري (T1-3a,NxM0) عادة ببطء، وتتفاوت المدة اللازمة لمضاعفة حجم الورم بدرجة كبيرة، ولكن متوسطها يبلغ تقريباً سنتين^(٤٩). وعادة ما تصيب هذه الأورام الرجال كبار السن (أكثر من ٧٥٪ من سرطان

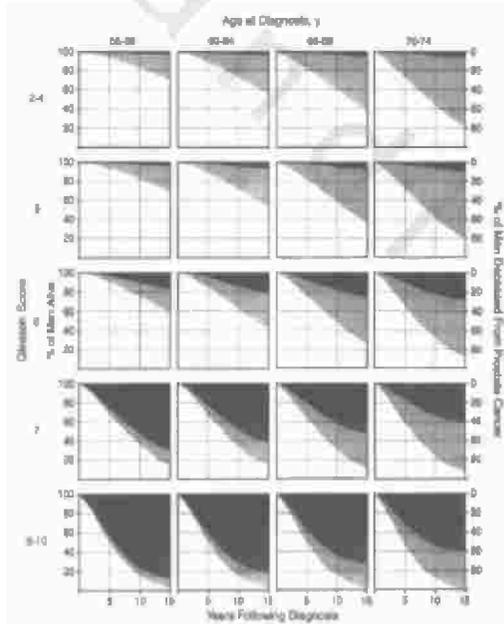
البروستاتا تم تشخيصها بين الرجال الذين تبلغ أعمارهم ٦٥ سنة أو أكبر)، ويتم معالجتهم عادة بالعلاج الإشعاعي أو الاستئصال الجراحي.

وحتى الآونة الأخيرة، لم تتوفر إلا معلومات محدودة حول فترة الحياة المتوقعة للرجل المصاب بسرطان البروستاتا إذا ترك بدون علاج أو تم تليطه بالعلاج الهرموني فقط^(٥٠). ومن خلال دراسة تحليلية متعددة المراكز أجريت لمجموعة من المرضى المصابين بسرطان في المرحلة (١-٢)، والذين تم علاجهم بطريقة الانتظار المترقب قبل اكتشاف اختبارات مستضد البروستاتا المنوع (PSA)، كانت نسبة خطورة انتقال الورم أو انتشاره بعد عشر سنوات ١٩٪ بالنسبة للأورام جيدة التمايز، و ٤٢٪ بالنسبة للأمراض متوسطة التمايز، و ٧٤٪ بالنسبة للأورام سيئة التمايز^(٥١). وكان معدل الانتشار (مثلاً: احتمال الانتشار لكل عام) في هذه الدراسة أعلى بدرجة ملحوظة في كل درجة من درجات الورم مقارنة بالتقديرات السابقة^(٥٠) وهي ٢,١٪ سنوياً بالنسبة للأمراض جيدة التمايز، و ٥,٤٪ للأمراض متوسطة التمايز، و ١٣,٥٪ للسرطان سيء التمايز الجدول رقم (٧)^(٥٢,٤١).

الجدول رقم (٧). معدل انتشار السرطان وفوائد العلاج في نموذجين من تحليل القرار لمرضى مصابين بسرطان البروستاتا من النوع الموضعي السريري.

درجة سرطان البروستاتا			المغفريات والدراسة
الدرجة ٣	الدرجة ٢	الدرجة ١	
معدل تحليل الانتشار سنوياً لكل مريض (%)			
٤,١	١,٣	٠,٢٧	فليمنج وزملاؤه ^(٥٠)
١٣,٥	٥,٤	٢,١	شوداك وزملاؤه ^(٥١)
فوائد العلاج المقدر لمرضى في عمر ٦٥ سنة (سنة الحياة المعدلة حسب الجودة النوعية)			
١,٠٠+	٠,٣٣+	٠,٣٤-	فليمنج وزملاؤه ^(٥٠)
٢,٦٨+	٢,٤١+	١,٠١+	شوداك وزملاؤه ^(٥١)

وقد تكون الدراسة الأكثر اكتمالاً حول تأثير العلاج التوقفي على معدل الوفيات على المدى البعيد من جراء سرطان البروستاتا هي التي نشرها ألبرتسن وزملاؤه^(٥٣) الذين نشروا نتائج دراسة حول مجموعة مكونة من ٧٦٧ رجلاً في ولاية كونيتيكت تتراوح أعمارهم بين ٥٥-٧٥ عاماً مصابين بسرطان البروستاتا الموضعي المتضح سريرياً الشكل رقم (٥). وقام هؤلاء الباحثون بمراجعة عينات الخزعات الأصلية وحددوا قيمة جليسون لكل واحدة منها. وبناء على عمر المريض عند التشخيص كان معدل الوفيات من السرطان بعد ١٥ عاماً ٤٪ إلى ٧٪ لقيم جليسون التي تتراوح من ٢ إلى ٤، و ٦٪ إلى ١١٪ لقيم جليسون التي تبلغ ٥، و ١٨٪ إلى ٣٠٪ لقيم جليسون التي تبلغ ٦، و ٤٢٪ إلى ٧٠٪ لقيمة جليسون التي تبلغ ٧، و ٦٠٪ إلى ٨٧٪ لقيم جليسون التي تبلغ (٨-١٠).



الشكل رقم(٥). احتمالات الوفاة على المدى البعيد من سرطان البروستاتا (اللون الأسود)، أو أسباب أخرى (اللون الرمادي)، أو البقاء على قيد الحياة (اللون الأبيض) بالنسبة لرجال مصابين بسرطان بروتاتا موضعي سريري تم علاجه بطرق تحفظية.

ومع أن الرجال المصابين بأورام جيدة التمايز (قيم جليسون ٢-٥) قد واجهوا خطورة حدوث الوفاة من سرطان البروستاتا بنسبة قليلة جداً خلال ١٥ سنة من التشخيص، إلا أن الرجال المصابين بسرطانات من درجات أعلى كانت فترة بقائهم على قيد الحياة أقصر من ذلك. وبصورة إجمالية، فإن الرجال الذين شخصوا بالإصابة بسرطان البروستاتا وعولجوا بطرق تحفظية قد فقدوا ما يقدر بثلاث مدة الحياة المتوقعة لهم، حتى لو كانوا بعمر ٧٥ عاماً عند التشخيص. والرجال المصابون بسرطانات سيئة التمايز عاشوا لمدة تبلغ نصف الفترة التي عاشها رجال أصحاء استخدموا كعينات ضابطة من أعمار مناظرة^(٥٢).

ويمكن أن تؤثر السرطانات سيئة التمايز ومتوسطة التمايز بشكل ضار على معدل البقاء على قيد الحياة إذا عولجت بطريقة الانتظار المترقب (الطريقة التوقعية)^(٥٣). إلا أنه أجريت قلة من الدراسات حول التأثيرات الضارة على مدى الزمن بالنسبة للسرطانات الأساسية الخارجة عن السيطرة؛ ونحن بحاجة عاجلة إلى تحريات جيدة التصميم حول مسائل مثل الجودة النوعية للحياة والتي لها أهمية في اتخاذ القرار مثل أهمية البقاء على قيد الحياة ذاته.

ومعظم سرطانات البروستاتا المكتشفة سريراً والتي تم تشخيصها قبل اكتشاف تحليل مستضد البروستاتا المنوع (PSA) (أي في عام ١٩٨٨)، كانت سرطانات مهمة سريراً وكانت تعد بمثابة تهديد حقيقي لحياة وصحة الرجال الذين كان من المتوقع لهم أن يعيشوا (بدونها) فترة من خمس إلى عشر سنوات الجدول رقم (٨)^(٥٤). ولسنا متأكدين من تطورات المرض لذلك العدد الكبير جداً من السرطانات التي يتم اكتشافها حالياً من خلال فحص مستضد البروستاتا المنوع (PSA) بين مجموعات سكانية أصبحت أكثر وعياً بخطورة وانتشار سرطان البروستاتا.

وقد أدى المسح والكشف المبكر عن السرطان إلى نقل التشخيص إلى مراحل مبكرة أكثر بكثير من ذي قبل^(٥٥)، ولكن معظم (ليس كل) المرضى الذين يتم

تشخيصهم وعلاجهم هذه الأيام لديهم سرطانات تبدو من خلال خواصها المرضية بمثل خطورة تلك السرطانات التي كانت تعالج سابقاً بطريقة العلاج التوقعي.

السرطان بطيء النمو (الكامن) Indolent Cancer

نظراً لأنه يتم العثور على مرض السرطان بكثرة عند تشريح جثث الرجال الذين تزيد أعمارهم عن ٥٠ سنة والذين توفوا بدون أي أدلة سريرية على الإصابة بالسرطان^(٢١)، فإن بعض الجهات تتساءل عن الأهمية الحيوية للعديد من سرطانات البروستاتا التي يتم اكتشافها هذه الأيام نظراً للاستخدام الواسع للفحوصات المسحية^(٥٥)،^(٥٨). وقد حسبنا نسبة الخطورة لإصابة رجل يبلغ من العمر ٥٠ عاماً بسرطان نسيجي^(٢١) بمقدار ٤٢٪ تقريباً، وأن نسبة الخطورة طوال فترة الحياة لإصابة نفس الرجل بسرطان البروستاتا تبلغ ١٥.٩٪، وأن نسبة خطورة الوفاة من المرض هي ٣.٦٪ الجدول رقم (٣). لذلك، فإنه مقابل كل ١٠٠ رجل مصاب بسرطان البروستاتا يتم تشخيص ٣٨ رجل فقط بهذه الإصابة خلال فترة حياتهم، ومن المتوقع أن يموت ٩ رجال بسبب المرض.

إن السرطانات المكتشفة سريرياً تشابه من حيث التكوين البنائي والخلوي تلك التي وجدت صدفة عند تشريح الجثة (وهذه سوف نسميها السرطانات الكامنة)، ولكنها تختلف في العديد من الصفات المرضية المهمة. والسرطان بطيء النمو يكون عادة صغير الحجم (أقل من ٥،٥ غم)، وحيد التمايز أو متوسطاً (ليس سيء التمايز أو ينمط جليسون ٤ أو ٥)، ومحسوراً في البروستاتا^(٥٩)،^(٦٠). وسرطان البروستاتا غير المتوقع الذي يعثر عليه بالصدفة بعد استئصال المثانة والبروستاتا للعلاج من سرطان المثانة (عينات استئصال المثانة والبروستاتا) يشبه تلك السرطانات التي توجد عند تشريح الجثث^(٦١)، وعند مقارنة الصفات المرضية لسرطانات البروستاتا المكتشفة سريرياً مع سرطانات البروستاتا في عينات المثانة والبروستاتا المستأصلة، تبين أن ٩٪ فقط من السرطانات المكتشفة سريرياً لها صفات السرطانات بطيئة النمو مقارنة مع ٧٨٪ من السرطانات التي تكتشف عند استئصال المثانة والبروستاتا، و ٢٩٪ من السرطانات المكتشفة سريرياً

كانت في مرحلة متقدمة في حين انعدم هذا النوع المتقدم من خلال استئصال المثانة والبروستاتا الشكل رقم (٦)^(٥٩).

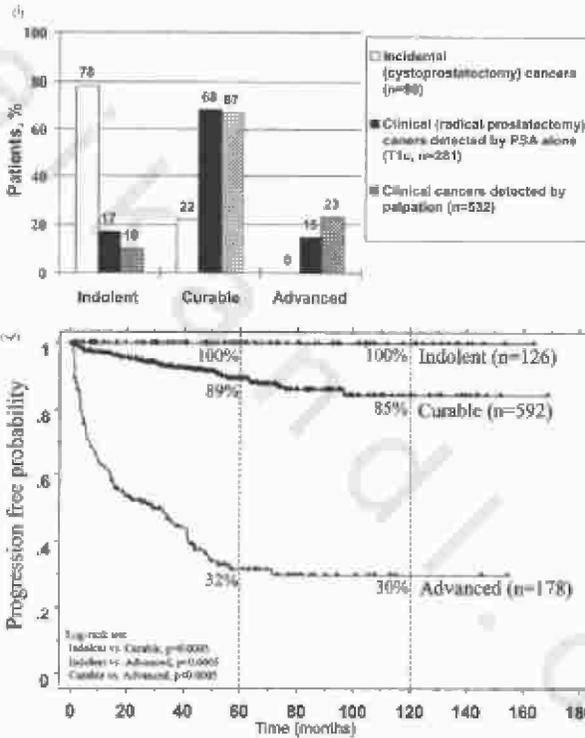
وحتى السرطانات التي لا يمكن جسها (T1c) والتي تكتشف بسبب ارتفاع مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA)، يكون لها نفس الصفات المرضية (حجم ودرجة المرض) وتشبه تلك السرطانات التي تكتشف من خلال الفحص الشرجي، وإن كانت أقل اتساعاً منها^{٥٩}. وهكذا فإن حوالي ١ من بين كل عشر سرطانات تكتشف سريراً له نفس صفات السرطانات التي تكتشف صدفة من خلال فحص الأنسجة والتي يعثر عليها عند تشريح الجثث أو تحليل عينات استئصال المثانة والبروستاتا^(٥٩). ومع فحوصات المسح المتكرر، تزداد هذه النسبة إلى ١٧٪ وإلى ٢٧٪^(٦٠). إن اكتشاف تلك السرطانات الكامنة قبل العلاج، وهي لا تشكل تهديداً للحياة أو الصحة، ما تزال مسألة تنطوي على تحدي. كما أن تصوير السرطانات الصغيرة داخل البروستاتا بوسائل التصوير المتوفرة غير ملائم إطلاقاً، حتى مع أفضل التقنيات الحديثة. ويجب تقدير حجم ومدى ودرجة السرطان المكتشف سريراً بطريقة غير مباشرة من خلال الفحص الشرجي (DRE) واختبار مستضد البروستاتا المنوع (PSA).

وتؤدي نتائج تحليل الخزعات المأخوذة بطريقة منهجية إلى تحسن كبير من حيث تحديد الخواص الدقيقة لتلك السرطانات، ولكن ينبغي إجراء المزيد من الدراسات لإثبات موثوقية تلك الفحوصات وثبات دلالاتها^(٦١-٦٧). ولذلك، من المحتمل أن يواصل مؤيدو العلاج التوقعي (الانتظار والمراقبة) الجدل والنقاش مع مؤيدي العلاج الأكثر جراً حتى بالنسبة لتلك السرطانات التي يعتقد أنها قابلة للشفاء بأعلى درجة.

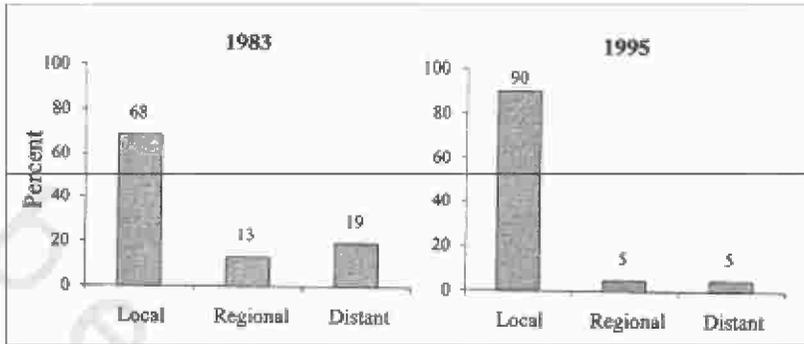
ومع أن معظم الرجال الذين يتمتعون بصحة جيدة، باستثناء تلك السرطانات المكتشفة ولديهم فترة حياة متوقعة تزيد عن عشر سنوات، يمكن أن يستفيدوا من علاج السرطان المكتشف سريراً^(٦٢)،^(٥٢)،^(٦٠)، إلا أنه ليست كل السرطانات المكتشفة تحتاج إلى علاج.

إن بعض السرطانات لها خواص مواتية (مثل: لا يمكن جسها، ذات درجة جليسون منخفضة، أو انخفاض مستوى مستضد البروستاتا المنوع (PSA)، أو أنها

محصورة فقط في الخزعة) بحيث أن تأخير العلاج المحدد حتى تظهر علامات التفاقم الواضحة يبدو أمراً معقولاً^{(٥٣)، (١٨)}.
وبالطبع فإن هذا المسلك ينطوي على بعض المخاطر (وإن كانت قليلة) لأن سرطاناً من الممكن الشفاء منه قد ينتشر بالانتقال قبل البدء في إعطاء العلاج الفعال.



الشكل رقم (٦). أ) النسبة المئوية للسرطانات المكتشفة سريريًا (من مجموعة حالات الاستئصال الجذري الجراحي) والمكتشفة بالصدفة (من مجموعة حالات استئصال المثانة والبروستاتا) التي كانت كامنة (أورام محصورة، حجمها أقل من ٠,٥ سم مكعب، لا توجد قيمة جليسون ≥ ٥)، أو ذات أهمية سريرية ولكنها قابلة للشفاء (لأورام بحجم أكبر من ٠,٥ سم مكعب أو سينة التمايز، وقيمة جليسون أولية أو ثانوية ≥ ٥)، وهي سرطانات محصورة أو ذات انتشار خارج المحفظة (غلاف البروستاتا)، أو سرطانات في مرحلة متقدمة (أي ورم يمتد خارج المحفظة (غلاف البروستاتا) إلى حافة القطع الجراحي، أو انتشر في الحويصلات المنوية أو في العقد اللمفاوية. PSA: مستضد البروستاتا المناعي. ب) احتمالات الخلو من تفاقم السرطان بعد الاستئصال الجذري للبروستاتا لكل فئة من فئات تطور المرض.



الشكل رقم (٧). التحول الموائى في المرحلة عند التشخيص من ١٩٨٣-١٩٩٥ عندما انتشر استخدام تحليل مستضد البروستاتا المانوع (PSA) في الولايات المتحدة.

الاكتشاف والتشخيص المبكر

Early Detection and Diagnosis

الفحص المسحي والكشف المبكر Screening and Early Detection

إن نجاح الفحص المسحي والاكتشاف المبكر في خفض معدل الوفيات للمصابين بسرطان الثدي وسرطان الرحم يدل على أنه من الممكن تحقيق نفس الشيء مع سرطان البروستاتا. وتجري الآن تجارب سريرية مستقبلية عشوائية التوزيع لفحص تلك الفرضية^(٦٩).

أحياناً، يتم تحديد سرطان البروستاتا صدفة عند الفحص التشريحي للأنسجة التي تم استئصالها لتخفيف الأعراض الناجمة عن نمو حميد في البروستاتا BPH (المرحلة السريرية T1a أو T1b)^(٧٠). إن سرطان البروستاتا نفسه لا يسبب أي أعراض حتى يصبح في مرحلة متقدمة موضعياً أو حين ينتشر. ويتطلب الاكتشاف المبكر للسرطان المحتمل الشفاء منه فحوصات دورية منتظمة بواسطة الفحص الشرجي (DRE) واختبار مستضد البروستاتا المانوع PSE. وفي تجارب الفحص المسحي الكبيرة،